Aus der II. Medizinischen Klinik des Städt. Krankenhauses Moabit
Ärztl. Direktor: Dr. med. H. Schlag

FETTSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN
und therapeutische Versuche bei essentieller Lipidose

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1961

vorgelegt von
Leonhard Wierzchula
aus Meseritz

Druck:
ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.
DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE
1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus der II. Medizinischen Klinik des Städt. Krankenhauses Moabit
Ärztl. Direktor: Dr. med. H. Schlag

FETTSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN
und therapeutische Versuche bei essentieller Lipidose

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Leonhard Wierzchula
aus Meseritz

Dekan: Professor Dr. med. Helmut Selbach

Referent: Professor Dr. med., Dr. sc. h. c., Dr. med. vet. h. c., Dr. med. h. c. Hans Frhr. von Kreß

Korreferent: Professor Dr. med., Dr. rer. nat. Ernst Schütte

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 20. Februar 1961

Mit Lipämie wird die durch Fette hervorgerufene sichtbare Trübung des Serums bezeichnet. Über die Art der Fette, die diese Trübung bedingt, wird damit nichts ausgesagt. Spezielle Vermehrung der einzelnen Lipidfraktionen wird mit dem Praefix "hyper" vor dieser bestimmten Fraktion gekennzeichnet. Eine Vermehrung des Neutralfettes wird man deshalb als Hyperlipämie, die der Phosphatide als Hyperphosphatidämie, die des Cholesterins als Hypercholesterinämie bezeichnen.

In nüchternem Zustand enthält normales Serum Neutralfett, freie Fettsäuren, Cholesterin und Phosphorlipoide. Alle diese Substanzen zusammen werden im folgenden als Lipide, Cholesterin und seine Ester und die Phosphorlipoide allein als Lipoide bezeichnet.

Alle Lipide sind wasserunlöslich und ergeben mit Wasser trübe Emulsionen. Im Plasma werden die Neutralfette vermutlich durch Phosphorlipoide in Lösung gehalten. Die Serumlipoide sind größtenteils an Eiweiß gebunden und werden Lipoproteine genannt. - Nach neueren Ansichten ZOELLNERS ist die Bindung jedoch nur rein physikalischer Natur. - Sie können aus dem Plasma nicht durch Aether entfernt werden, da die Bindung an die Eiweißkörper verhältnismäßig fest ist. Ihre Extraktion gelingt erst nach Denaturierung der Eiweißkörper. Im Serum liegen die Lipide als Micellen oder in moleculardisperser Form vor. Deswegen ist das Nüchternserum relativ klar. Die Trübung des Serums bei Hyperlipämie ist auf den Gehalt an Chylomikronen zurückzuführen, das sind bis zu 1 /u große Fettröpfchen. Vermehrung von Neutralfett im Plasma, die Hyperlipämie, findet man physiologisch nach Nahrungsaufnahme. Aber auch nach längerem Hungern kommt es durch Mobilisierung der Fette aus den Depots zur Hyperlipämie. Diese Fettmobilisierung wird nach HAUSBERGER, WASSERMANN und ZOELLNER neural gesteuert. Stoffwechselprodukte, die bei vermehrter Fettverbrennung auftreten, sollen nervöse Kontrollorgane zur Abgabe fettmobilisierender Reize veranlassen. Die durch vermehrte Fettmobilisierung aus den Depots entstandene Lipämie wird als Transporthyperlipämie bezeichnet. Die häufigste Form findet sich bei vermehrter Fettverbrennung, vornehmlich bei Störung des Kohlehydratstoffwechsels, wie schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder bei der Glykogen-Speicherkrankheit. Eine andere Entstehungsmöglichkeit für die Transporthyperlipämie ist eine Insuffizienz der Leber, dem Hauptorgan der Fettverbrennung. Dadurch kann es auch schon bei normaler Mobilisierung von Fetten aus den Depots zu einer Anstauung derselben im Plasma kommen (ZOELLNER). Weil die Transporthyperlipämie durch vermehrte Mobilisierung aus den Depots oder eine Leberinsuffizienz entsteht, kann sie durch fettfreie Ernährung nicht beeinflußt werden.

Auch die Hyperlipämie bei Lipoidnephrosen und Pseudonephrosen rechnet zu den Transporthyperlipämien. 1930 sahen BARKER und KIRK bei Hunden durch Plasmapherese wie bei der Nephrose nicht nur eine Hypoproteinämie, sondern auch eine Hyperlipämie. Sie folgerten daraus, daß eine Verminderung des colloidosmotischen Drucks die Fettdepots zur Fettabgabe anregt. CLARK und HEYMANN fanden 1945

bei nephrektomierten Hunden Hyperlipämien und hielten deswegen eine renale Kontrolle des Plasma-Fettspiegels für wahrscheinlich.

Von der Transporthyperlipämie unterscheidet man die "Retentions-Hyperlipämie" nach THANNHAUSER. Diese entsteht, weil die Ablagerung der Fette in die Depots langsamer vor sich geht als die Resorption derselben im Darm. Der Mechanismus dieses Ablagerungsvorganges ist bisher noch nicht eindeutig geklärt. Die physiologisch nach Fettmahlzeit auftretende Retentionshyperlipämie, die alimentäre Hyperlipämie, hält meist 6 - 8 Stunden an. Der Gipfelpunkt liegt bei etwa 4 Stunden. Die physiologische Schwankungsbreite bezüglich Eintritt und Dauer der gesamten alimentären Hyperlipämie sowie Lage und Höhe des Gipfelpunktes ist sehr groß. Fettbelastungskurven besitzen deswegen selbst bei ein und derselben Person nur einen begrenzten diagnostischen Wert. In Ausnahmefällen kann die alimentäre Hyperlipämie über 24 Stunden andauern. Diese müssen schon als Grenzfälle zur pathologischen Retentions-Hyperlipämie angesehen werden. Nach THANNHAUSER u. STANLEY handelt es sich hierbei um eine Störung der Fettabgabe aus den Capillaren an die Fettzelle.

Zu den pathologischen Formen der Retentions-Hyperlipämie rechnet THANNHAUSER die Hyperlipämie bei essentieller hyperlipidämischer Xanthomatose nach BUERGER und GRUETZ. ZOELLNER betrachtet auch noch die hypothyreotischen Hyperlipämien zu den Retentionshyperlipämien gehörend. Durch rigoros fettfreie Ernährung kann bei Retentionshyperlipämie der Fettplasmaspiegel gesenkt werden, weil sich bei dieser Störung die Fette auf dem Wege vom Darm zu den Depots befinden.

Die alimentäre Hyperlipämie kann unter pathologischen Bedingungen auch ausbleiben. Als solche erkannte BUERGER schon 1932 die Erkrankungen der Gallenwege, des Pankreas, chronische Enteritiden und Amyloidose, WENDT auch die Lebercirrhose.

Nach Untersuchungen DRAGSTEDT's soll das Pankreas einen antilipämischen Faktor erzeugen. Demnach müßte durch Schädigung oder Ausfall des Pankreas eine Hyperlipämie hervorgerufen werden (THANNHAUSER). POULSEN wies dagegen nach, daß die chronische Pankreatitis bei Hyperlipämie eine Folge dieser war. Die gleiche Ansicht wird von KLATSKIN u. GORDON vertreten.

Stoffwechselstörungen im Cholesterinhaushalt, die mit einer Hypercholesterinämie einhergehen, beruhen vermutlich auf einer Erhöhung der Cholesterinsynthese. Sie sind von der Cholesterinzufuhr mit der Nahrung weitgehend unabhängig. Es gelingt bei Menschen nicht, den Cholesterinspiegel durch eine cholesterinfreie Ernährung zu senken, oder durch eine Cholesterin angereicherte Nahrung wesentlich zu erhöhen.

Deswegen kann auch als Pendant zur Hyperlipämie nicht von einer Retentions- oder Transporthypercholesterinämie gesprochen werden.

Aus der Anzahl der klinischen Krankheitsbilder auf dem Gebiet der Fettstoffwechselstörungen sollen hier die für den selbst beobachte-

ten Fall wichtige essentielle Hyperlipidämie und essentielle Hypercholesterinämie herausgestellt werden.

Die essentielle Hyperlipidämie wurde zum ersten Male 1932 von BUERGER u. GRUETZ beschrieben. Seitdem sind etwa 120 Fälle im Schrifttum veröffentlicht. In den letzten Jahren wurde diese Erkrankung häufiger diagnostiziert, da durch die Fortentwicklung der klinisch-chemischen Untersuchungsmethoden eine Erkennung eher ermöglicht wurde.

Man trennt die Hyperlipidämie im Kindesalter von der Erwachsenen-Form ab. Die Erkrankung soll nach AYLWARD u. TIMBRES, HOLT, KLATSKIN u. GORDON, MALMROS, POULSEN, SWAHN u. TRUEDSSON sowie HAVEL u. SCHETTLER familiär gehäuft auftreten. Doch wurde kein dominanter Erbgang beobachtet. CAMELIN u. Mitarb. sahen keine familiäre Belastung.

Die hervortretenden Merkmale der Krankheit sind: Hyperlipämie im Nüchternserum, Xanthome, Hepatosplenomegalie und abdominelle Krisen. Im Serum findet man eine oft excessive Vermehrung der Neutralfette, bis zu 10 g%, wodurch dieses milchig getrübt ist. Der Serumspiegel der Phosphorlipoide und des Cholesterins kann dabei normal sein, ist jedoch meistens erhöht und erreicht gelegentlich extreme Werte. Der Cholesterin-Phosphorlipoidquotient, der normal 1 beträgt, ist bei der essentiellen Hyperlipidämie häufig über 1, also zugunsten des Cholesterins verschoben. Hierbei bleibt aber nach MALMROS das Verhältnis vom freien zum veresterten Cholesterin normal.

Da die Lipoide vorwiegend an Proteine gebunden sind, ergeben sich auch Verschiebungen der Eiweißfraktionen bei der Elektrophorese. Es kommt zu einer prozentualen Vermehrung der $Alpha_2$- und Beta-Globuline. SCHETTLER untersuchte bei der Zonenelektrophorese im Stärkemedium das Verhältnis der Lipoide und fand eine Zunahme der Lipoide in der $Alpha_2$- und Beta-Fraktion, während sie in der $Alpha_1$-Fraktion relativ vermindert waren. Bei der Färbung des Papierelektrophoresestreifens mit Fettfarbstoffen (Lipoidelektrophorese nach SWAHN) ist der Beta-Gipfel auf das Vielfache erhöht. Die präparative Ultrazentrifugierung (GOFMAN) ergab nach Angaben SCHETTLER's bei der essentiellen Hyperlipidämie eine erhebliche Zunahme der Werte in den höheren Sf-Klassen. Weitere blutchemische Veränderungen fanden sich sonst nicht. Nach ADLERSBERG, ROSENTHAL u. SOHAR ist bei der essentiellen Hyperlipidämie die Blutgerinnung verzögert, genau wie es schon physiologisch nach Fettmahlzeit beobachtet wird.

Erreicht die Konzentration der Neutralfette im Serum eine bestimmte Höhe, kann es zum Aufschießen von Xanthomen kommen. Die Voraussetzung dafür scheint ein Hautfaktor zu sein, da bei verschiedenen beschriebenen Fällen, die extreme Erhöhung der Blutlipide aufwiesen, keine Xanthome gefunden wurden. Nach PALANO u. SNELLEN soll für die Xanthomentstehung der Cholesterin-Phosphorlipoidquotient von Bedeutung sein.

Die hyperlipidämischen eruptiven Xanthome sind meist derbe, rötlich-gelbe Knötchen von verschiedener Größe, einzeln oder konflu-

ierend angeordnet und von einem schmalen roten Hof umgeben. Sie können überall am Körper auftreten. Die Praedilektionsstellen sind jedoch Gesäß, Nacken, Knie und Extensorenseiten der Arme. Auch Xanthelasmen an den Augenlidern wurden beobachtet. LEVER u. BORRIE wiesen darauf hin, daß bei ihren Fällen von Hyperlipämie keine Xanthelasmen an den Augen gefunden wurden, und halten sie lediglich für die Hypercholesterinämie charakteristisch. Histologisch handelt es sich bei den Xanthomen um eine Anhäufung spindelförmiger Zellen, die in kollagenartiger Grundsubstanz eingebettet liegen. Nur am Rande zeigt das Bild extracelluläre Fettablagerungen in den perivasculären Gewebsspalten und ferner häufig entzündliche Veränderungen. PFLEGER u. TIRSCHEK beschrieben im histologischen Schnitt der bei ihren Patienten excidierten eruptiven Xanthomknötchen das Vorhandensein von Schaumzellen. Nach ihrer Meinung sollen diese auf der Höhe der Entwicklung der Xanthome charakteristisch sein. Nach WEIDMAN u. SCHAFFER erfolgt später Umwandlung in Fibroblasten. BUERGER u. GRUETZ, SCHRADE und THANNHAUSER hingegen sahen bei dem histologischen Aufbau der eruptiven Xanthome nur ganz selten Schaumzellen. Tuton'sche Riesenzellen wurden in keinem Falle gefunden.

Nicht geklärt ist die Genese der Hepatosplenomegalie und der sog. abdominellen Krisen. Nach Ansicht SCHETTLER's geht die kindliche Form fast immer mit Xanthomen und Hepatosplenomegalie einher, während dies bei Erwachsenen seltener beobachtet wird. SCHRADE beschreibt dagegen bei Erwachsenen häufiger Leber- und Milzvergrößerung. HOLT beobachtete bei einem Fall, bei plötzlicher Vergrößerung der Leber und Milz abdominelle Krisen, die durch einen rapiden Anstieg der Serumlipide auf 8 g % ausgelöst wurden. Er vermutet, daß es zu einer extremen Fettablagerung in Milz und Leber und dadurch zu einer akuten schmerzhaften Kapseldehnung gekommen sei. Im Verlauf der nächsten 24 Stunden kam es zu einem rapiden Abfall der Blutlipidwerte. Da jedoch außer solchen Schmerzattacken gelegentlich andere Erscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen, Leukocytose und Fieber beobachtet wurden, spielen nach SCHETTLER noch andere Faktoren auslösend eine Rolle. Bei dem von MALMROS berichteten Fall deckte selbst die Laparotomie keinen krankhaften Befund im Bereich des Oberbauches auf. BORRIE u. LEVER vermuten eine sekundäre akute Pankreatitis als Ursache dieser Krise.

Als weiteres Symptom wird von vielen Autoren die Lipämia retinalis angegeben. Am Augenhintergrund sollen die Blutgefäße wie mit Sahne gefüllt gesehen werden. AYLWARD u. TIMBRES und HOLT gaben bei einem Fall eine kritische Grenze für deren Auftreten bei 3 g% an.

Das gehäufte Vorkommen von Atheromatose bei Hyperlipämie ist nach ZOELLNER u. a. nicht gesichert. BREMER u. LUEBBERS, LEVER, MALMROS, SCHETTLER, SCHRADE sowie BOGGS sind aber der Ansicht, daß Gefäßschäden bei der Hyperlipämie gehäuft vorkommen.

Die Pathogenese der essentiellen Hyperlipidämie ist noch weitgehend ungeklärt. Sie wird von THANNHAUSER als Retentions-Hyperlipämie angesehen, da auf Grund der von seinem Mitarbeiter STANLEY

durchgeführten Versuche mit markierten Fettsäuren eine abnorm lange Verweildauer der Neutralfette im Serum vorliegt. Deshalb nimmt THANNHAUSER eine funktionelle Passagestörung zwischen Capillare und Depotzelle an. SCHRADE, BECKER u. BOEHLE fanden bei einem Versuch mit radioaktiv markierten Phosphatiden ebenfalls deren Abtransport aus dem Blut gestört. HOLT fand bei seinen Versuchen mit radioaktiv markiertem Fett keine Ablagerungsverzögerung, sondern eine Störung im Fettransport. GOODMAN hält es für möglich, daß die Serumlipase vermindert ist. Nach Ansicht von VARON u. BRODIE ist die Synthese der ungesättigten aus den gesättigten Fettsäuren in der Leber gestört. HOLLISTER u. KANTER nahmen auf Grund ihrer Erfolge mit der Heparintherapie einen Defekt in der Bildung des sogenannten Lipämieklärungsfaktors an. HAVEL wie SCHETTLER fanden aber keinen Anhalt für einen Mangel an körpereigenem Heparin. Auch SCHILD u. JAHNKE konnten bei Titration mit Protaminsulfat keinen Mangel an endogenem Heparin nachweisen, obgleich sie eine deutliche Senkung der Serumfette durch Heparin erzielten. Nach BOGGS u. Mitarb. ist ein Enzymschaden anzunehmen, der eine Umwandlung der Beta- in die Alpha-Lipoproteide verhindert.

Da durch fettarme Ernährung eine Senkung der Blutlipidwerte, ein Rückgang der Leber- und Milzvergrößerung, sowie der Xanthome erreicht wird, und andererseits sich nach Fettzugabe das Krankheitsbild rapid verschlechtert, ist die von THANNHAUSER vertretene Theorie der Retentions-Hyperlipämie die fundierteste.

Die essentielle hypercholesterinämische Xanthomatose kommt häufiger als die essentielle Hyperlipidämie vor. Nach Untersuchungen von ADLERSBERG, HARRIS-JONES, PEARSON, PIPER u. ORRILD u.a. handelt es sich um ein dominant vererbbares Leiden. Es tritt meist im jugendlichen Alter auf. Fälle eines Erstbeginnes nach dem 50. Lebensjahr sind nicht beschrieben worden.

Die Krankheit zeichnet sich durch eine abnorme Erhöhung des Serumcholesterins aus, nach SCHETTLER u. DIETRICH sind bei mehreren Familienmitgliedern Werte von über 250 mg% zu fordern. Außerdem sind die Phosphorlipoide meistens deutlich vermehrt, die Neutralfette nur gelegentlich.

Bei der reinen essentiellen Hypercholesterinämie ist das Serum klar, häufig durch gleichzeitig vermehrte Carotinoide etwas gelblich-rötlich gefärbt. Es ist verständlich, daß bei geringer Neutralfettvermehrung nie eine milchige Trübung wie bei der essentiellen Hyperlipidämie gefunden wird.

Nach der größeren Anzahl von Berichten über essentielle Hypercholesterinämie mit leicht getrübtem Serum scheint es folgerichtiger, das Krankheitsbild "essentielle hypercholesterinämische Xanthomatose mit Begleithyperlipämie" zu nennen.

Die Krankheit ist durch das Auftreten von rötlich-gelben, ziemlich derben Xanthomen der Haut gekennzeichnet, die zum Teil plan einen Durchmesser von 5 cm erreichen, zum Teil tuberös, stecknadelkopf- bis reiskorn- oder linsengroß sind. Während die frischen Xantho-

me noch rot-gelb aussehen, haben die älteren meist ein strohgelbes Colorit. Die Praedilektionsstellen der Xanthome sind die Streckseiten der Extremitäten, hauptsächlich an den Ellenbogen- und Kniegelenken sowie an der Ferse. Die Innenseiten dieser Gelenke sind von Xanthomen verschont. Plane Xanthome kommen häufig an den Innenseiten der Hände und an den Fußsohlen vor, wo sie sich dann längs der Hand- und Fußlinien finden. Häufig treten Xanthelasmen an den Augenlidern auf. Im Gegensatz zu den Hautveränderungen bei der essentiellen Hyperlipidämie werden bei der essentiellen Hypercholesterinämie Xanthome an den Sehnen, Bändern und Fascien beobachtet, am häufigsten an den Achilles- und Fingersehnen, aber auch an denen der Handknöchel und Kniegelenke.

Der histologische Aufbau der hypercholesterinämischen Xanthome ist grundsätzlich ein anderer als der der eruptiven Xanthome bei der essentiellen Hyperlipidämie. Sie bestehen aus einer Anhäufung von Schaumzellen, die durch Cholesterinspeicherung aus mesenchymalen Zellen entstanden sind (ZOELLNER). Auch hier möchte man wieder den erhöhten Plasmacholesterinspiegel mit einer solchen pathologischen Speicherung in Verbindung bringen. Da die Xanthome jedoch nicht immer bei derselben Höhe des Cholesterinspiegels entstehen, muß wieder ein zusätzlicher Gewebs-Faktor angenommen werden. Dafür spricht insbesondere die große Anzahl von essentiellen Hypercholesterinämien ohne Haut- und Sehnenveränderungen. Diese Formen werden auch schlecht als Abortivformen oder formes frustes bezeichnet.

Von besonderer Wichtigkeit sind jedoch die Xanthome der Gefäßwände, die Atherome, die sich vorwiegend in den Coronararterien und im Aortenbogen finden.

Wenn auch die Hypercholesterinämie nicht allein für die Entstehung der Atherome verantwortlich ist, erscheint doch folgende Überlegung zu deren Genese wichtig. Cholesterin ist wasserunlöslich. Wir wissen heute, daß Cholesterin im Serum zum größten Teil an Proteine gebunden ist. Diese Cholesterin-Protein-Complexe werden vermutlich durch Phosphorlipide und gallensaure Salze in Lösung gehalten. Erst durch Überwiegen der Cholesterinanteile gegenüber den Lösungsvermittlern kommt es zum Ausfall des Cholesterins und somit wahrscheinlich zur Ablagerung in der Gefäßintima. Tierexperimentell gelang es, eine Atheromatose zu erzeugen; sie ist aber nicht ohne weiteres mit der menschlichen zu vergleichen.

Häufig sind stenocardische Beschwerden die ersten Symptome der essentiellen Hypercholesterinämie. Die Ausdehnung der Hautxanthome ist jedoch kein Gradmesser für den Gefäßbefall. Fälle von plötzlichem Herztod durch Hypercholesterinämie, auch bei geringem Xanthombefall, sind bekannt. Obwohl auch periphere Durchblutungsstörungen nachgewiesen wurden, beziehen sich die Untersuchungen und Statistiken vorwiegend auf den Nachweis einer Coronarinsuffizienz, bzw. stenocardischer Beschwerden. Familien, in denen mehrere Mitglieder an manifester Hypercholesterinämie litten, weisen auch eine größere Anzahl von frühzeitigen Coronarerkrankungen auf. Nach MALMROS u. WIGAND, HARRIS-JONES, PIPER u. ORRILD, SCHETT-

LER u.a. sollte deswegen bei Patienten mit Angina pectoris und Coronarinfarkt vor dem 50. Lebensjahr die Hypercholesterinämie als auslösende Ursache in Erwägung gezogen werden. Auch die Pathogenese der essentiellen Hypercholesterinämie ist noch nicht geklärt. Eine vermehrte Cholesterinresorption resp. eine vermehrte Cholesterinaufnahme durch Nahrungsmittel erscheint ausgeschlossen, da es nach Untersuchungen von SCHETTLER und KEYS u.a. nicht gelingt, durch völlige Cholesterinenthaltung den Serumspiegel des Cholesterins zu senken. Ein verminderter Abbau in der Leber bzw. eine verminderte Ausscheidung konnte nicht nachgewiesen werden. In einem Fall stellte STANLEY sogar eine vermehrte Cholesterinausscheidung fest. Somit ist eine verstärkte endogene Cholesterinsynthese am wahrscheinlichsten.

Im folgenden sei ein Fall essentieller Fettstoffwechselstörung beschrieben: Es handelt sich um eine 51jährige Frau, die im Herbst 1956 das erste Mal die innere Poliklinik des Städt. Krankenhauses Moabit aufsuchte.

Familienanamnese: Großvater väterlicherseits an Apoplexie gestorben. Vater mit 61 Jahren und ein Bruder des Vaters mit 65 Jahren im Angina-pectoris-Anfall gestorben. Beide Brüder des Vaters waren sehr schwerhörig, der eine von Jugend an fast taub. Mutter leidet an schwerer Cerebralsklerose. Ein Bruder der Mutter an Herzinfarkt gestorben, zwei Brüder leben noch und sind angeblich gesund.

Die Patientin selbst hat drei Geschwister. Zwei Schwestern angeblich jetzt gesund. Eine Schwester hatte einen Schwangerschaftsdiabetes und eine Bauchfelltuberkulose durchgemacht. Der Bruder litt an einem Asthma bronchiale und hatte eine orthostatische Albuminurie, bevor er im Kriege fiel.

Eigene Anamnese: Als Kleinkind Masern, Windpocken, Keuchhusten. Sie hatte alljährlich Mittelohrentzündungen und ist seit der Kindheit vor allem auf dem rechten Ohr schwerhörig und hört dauernd ein Klingen und Rauschen. Zweimal wurde eine Angina Plaut-Vincent durchgemacht. Mit 10 Jahren ein Ikterus, der 3 - 4 Wochen angehalten haben soll und zuhause behandelt wurde. Später nie mehr gelb gewesen.

Sie ist als junges Mädchen sehr anfällig gewesen. Schon bei ihrer Einschulung sind Angst- und Beklemmungszustände aufgetreten, die eine Zurückstellung erforderlich machten. Mit 12 Jahren hat sie unter Herzbeschwerden und beim Treppensteigen unter Atemnot gelitten. Bei einem Aufenthalt in Schweden (27 Jahre alt) sind dann erneut pectanginöse Beschwerden aufgetreten, die auf die Arbeit in einem Labor für Digitalisforschung zurückgeführt wurden.

Bis zum 29. Lebensjahr hat sie immer weniger als 50 kg gewogen. Ab 1938 (33 J. alt) hat sie während ihrer Ehe sehr stark an Gewicht zugenommen. 1939 wog sie 71,5 kg, 1945 wog sie wieder 47 und 1949 50 kg. Bis zum Sommer 1956 war wieder ein Gewichtsanstieg bis auf 75,5 kg zu verzeichnen. Seit dieser Zeit hält sie "Mangeldiät" ein.

1950/51 wurde sie wegen Arthritis beider Fußgelenke behandelt. 1953 Haemorrhoidenoperation. Seit Jahren treten häufig kleinere Hae-

matome auf, sobald sie sich auch nur geringfügig stößt, manchmal sogar in den Handflächen.

Gynäkologische Anamnese: Menarche mit 18 Jahren (Schwestern mit 13 bzw. 14 Jahren). Mit 25 Jahren Antefixationsoperation wegen starker Menstruationsbeschwerden bei retroflexio uteri. Keine Geburten oder Fehlgeburten. Die Menses sind regelmäßig alle 26 - 28 Tage / 3 - 5 tagelang aufgetreten. Im 40. Lebensjahr die ersten Unregelmäßigkeiten mit sehr starken Ausfallserscheinungen, wie Schwindelgefühle (Pat. konnte teilweise nicht allein auf die Straße gehen, durfte nicht hochschauen, ohne umzufallen). Nach 6maliger Injektion von je 5 mg Progynon i. m. ist die Periode für ein halbes Jahr regelmäßig, dann aber wieder bis zur Menopause im Oktober 1949 unregelmäßig gewesen.

Jetzige Beschwerden: 1952 (47 J. alt) wurde von dem behandelnden Arzt wegen der Herzbeschwerden eine Angina pectoris diagnostiziert. Diese wurde so stark, daß Pat. den nur selten geforderten Nachtdienst als med. techn. Assistentin aufgeben mußte. Zur gleichen Zeit bemerkte sie gelblich-rote Verfärbung der Handlinien, die im Laufe der Jahre immer mehr zunahm. 1954 wurde ein Dermatologe zu Rate gezogen, der zu einer Bestimmung des Cholesterinspiegels riet, die jedoch unterblieb. An den unteren Augenlidern bildeten sich Xanthelasmen, von denen ein Knötchen Ende 1954 entfernt wurde. Die Patientin klagte jetzt wieder über Beklemmungsgefühle am Herzen, Kopfschmerz, Atemnot und allgemeine Hinfälligkeit und suchte deswegen die Innere Poliklinik auf. Appetit gut. Stuhlgang: Seit 4 Jahren obstipiert, so daß sie laufend Abführmittel nimmt (ein Phenolphthalein-haltiges Präparat: Euglyssin). Der Stuhl ist deswegen immer breiig, aber normal gefärbt und nie acholisch gewesen.
Nikotin: ca. 15 Zigaretten pro die. Coffein: mäßig.
Alkohol: vom 29. - 34. Lebensjahr täglich ca. 15 Gläser Cognac oder ähnliches. In den letzten Jahren wesentlich geringeren Alkoholverbrauch.

Befund Oktober 1956

159 cm große, 67,1 kg schwere 51-jährige Frau in gutem Allgemein- und Kräftezustand. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet; keine Dekompensationszeichen. Gelblich-rötliche Verfärbungen in den Hand- und Fußlinien (siehe Abbildung); bohnengroße Xanthelasmen an beiden Unterlidern (Innenwinkel); mehrere erbsgroße derbe gelbliche Knötchen dicht beieinander an beiden Ellenbogen in der Haut liegend. Sonst keine Hautveränderungen.

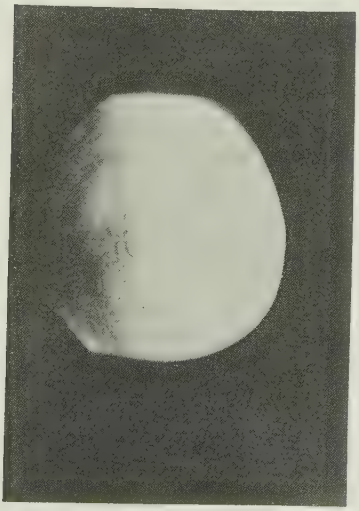
Kopf: Frei beweglich, Nervenaustrittspunkte nicht druckschmerzhaft. Nase und Ohren äußerlich o. B. Zunge feucht, nicht belegt. Gebiß saniert. Rachen reizlos.

Röntgenaufnahme des Schädels: Geringe Hyperostosis frontalis, sonst o. B. Augenhintergrund unauffällig, Arterien etwas eng gestellt.

Hals: Keine Struma, keine Lymphknotenschwellungen.

Brustkorb: Symmetrisch, seitengleich beatmet.

Gelbliche Verfärbung der Handinnenlinien



Xanthomknoten am Ellenbogen

Lungen: Zwerchfelle gut verschieblich, sonorer Klopfschall, keine Schallverkürzung. Beiderseits Vesiculäratmen, keine Rasselgeräusche.

Herz: Herzfigur linksverbreitert, Herztöne leise, rein. Aktion regelmäßig, Spitzenstoß an normaler Stelle. Blutdruck: 160/100 mm Hg nach RR.

Röntgenaufnahme des Thorax: Zwerchfelle bds. frei beweglich, Zwerchfellrippenwinkel frei. Das Herz ist um etwa 2 Querfinger nach links verbreitert, die Herzspitze ist entrundet, die Taille verstrichen. Wie die Durchleuchtung im schrägen Durchmesser zeigt, betrifft die Herzverbreiterung besonders den linken Ventrikel, weniger den linken Vorhof. Keine für einen Herzklappenfehler typische Konfiguration, keine wesentlichen Stauungszeichen im kleinen Kreislauf. Kein Anhalt für aktiven spezifischen Lungenprozeß.

Elektrokardiogramm: Diskordanter Linkstyp. PQ = 0,13", QRS = 0,07", QT = 0,4", P_{1-3} pos., P_2 etwas hoch, QRS_3 gesplittert. ST_3 angedeutet gesenkt. T_{1+2} noch ausreichend positiv, T_3 ganz flach positiv.

Abdomen: Bauchdecken gut eindrückbar, gut ausgebildetes Unterhautfettgewebe. Unterer Leberrand 1 Quf. unter dem Rippenbogen tastbar, stumpf. Milz nicht palpabel. Nierenlager frei. Bruchpforten geschlossen.

Röntgenaufnahme der Gallenblase nach Biligrafingabe: Positive Cholecystographie mit guter Kontraktion der Gallenblase nach Eigabe.

Gynäkologisch: o. B. Cytologische Untersuchung mit Färbung der Abstriche nach Papanicolaou ergibt keinen Ca.-Verdacht. Reinheitsgrad III.

Extremitäten: Frei beweglich, keine Varizen.

Zentralnervensystem: Pupillen reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. Sehnenreflexe seitengleich auslösbar. Keine pathologischen Reflexe.

Laboratoriumsbefunde:

Blutkörperchensenkung: 21/39 mm nach Westergren.
Serum: trüb-milchig.
Meinicke-Kahn-Cardiolipin: negativ.
Hepatogramm: Bilirubin i. S.: Spur, direkt negativ.
Takata-Ara: 100 mg%. Cephalin: negativ.
Alkalische Serumphosphatase: 9 KAE.
Cholesterin i. S.: 655 mg%.
Freies Cholesterin: 220 mg%, Cholesterin-Ester: 435 mg%.
Phosphorlipoide i. S.: 550 mg%.
Gesamtlipide: 3,72 g% +)
Lipid-Elektrophorese: Fraktion A 5,7 %,
Fraktion B 94.3 % (72,3 + 12,0 %).

Eiweiß-Elektrophorese: Gesamt Eiweiß 7,66 g%

	relativ	absolut
Albumin	38,1 %	2,93 g%
alpha1 Globulin	6,9 %	0,53 g%
alpha2 "	13,8 %	1,05 g%
beta "	13,8 %	1,05 g%
gamma "	27,4 %	2,10 g%
	100,0 %	7,66 g%

Vitamin A-Gehalt war mit 196 gamma% normal.

Beta-Carotine (Bestimmung von Chefarzt MUTH, Auguste-Viktoria-Krankenhaus, Berlin-Schöneberg): 356 gamma%.

Rest-N: Barrenscheen negativ.

Glykogenase i. S.: 362 mg%.

Die 17 Ketosteroide wurden vom Hauptlabor der Schering AG (Prof. JUNKMANN) bestimmt; es fanden sich 0,65 mg im Tagesharn.

Blutbild: Hb. 86 %, Ery. 4,29 Mill., F.-I. 1,01.
Leuko 4200, differenziert: // -,2/-,-,-,73/21,4//.

Thrombocyten: 25 %o, abs. 106.750.

Die Sternalpunktion ergab eine normale Zusammensetzung der haemopoetischen Vorstufen, weiterhin Zellen, die reichlich Fettkörnchen gespeichert haben (Schaumzellen).

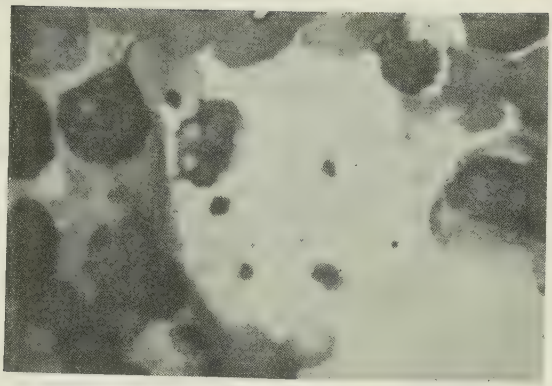
Blutungszeit: 1 Min.,

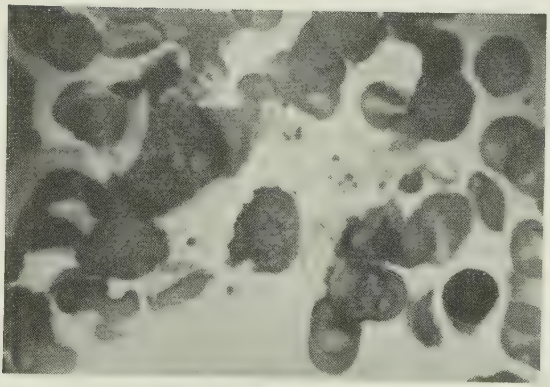
Gerinnungszeit: beginnend bei 9 Min.,
kompl. nach 15 Min.

Gerinnungsstatus.

Thromboplastinzeit: 26,6" (normal 21,9") = 50 %
Faktor V: 58,1" (normal 43,9") = 48 %
" VII: 52,1" (normal 46,8") = 72 %

+) Bestimmungsmethoden: Cholesterin nach SCHOENHEIMER u. SPERRY mit Schwankungsbreite + 8 %. Normalwerte nach THANNHAUSER 150 - 260 mg%, SCHETTLER 160 - 260 mg%, BLOOR 190 - 310 mg%. Freies Cholesterin nach THANNHAUSER 30 - 35 mg%, SCHETTLER 40 - 65 mg%. Lipoidphosphor Bestimmungsmethode aus Laboratorium-Diagnostik von LEIPERT: Normalwerte nach THANNHAUSER u. SCHETTLER 150 - 250 mg%, BLOOR 200 - 260 mg%.
Gesamt-Lipide Bestimmungsmethode aus Laboratorium-Diagnostik von LEIPERT: Normalwerte nach THANNHAUSER 400 - 700 mg%, nach SCHETTLER 500 - 800 mg%.





Schaumzellen im Ausstrich des Sternalpunktates.

Färbung nach Pappenheim.
Oelimmersion 100fach.
Ocular K 9.
Nachvergrößerung auf ca. 1300fach.

Prothrombin im Plasma	50,5" = 67 %
Prothrombin im Serum	61,2"
Prothrombinverbrauch	17,5 %

Recalzifizierung (in Doppelbestimmung) 7 Min. (normal 3'50").

Traubenzucker-Belastung nach Staub-Traugott:

		Blutzucker
nüchtern	1)	93 mg%
nach 50 gr Traubenzucker	2)	181 "
	3)	168 "
	4)	98 "
nach 50 gr Traubenzucker	5)	116 "
	6)	120 "
	7)	84 "
	8)	65 "
	9)	65 "

Duodenal-Sonde: Reflex nach Mg SO_4.

A- und B-Galle (mikroskopisch und bakteriologisch): kein krankhafter Befund.

Ballon-Sonde nach BARTELHEIMER ergab keine Trypsin-Aktivität im Pankreassaft, starken Schmerz nach Aetherzufuhr.

Urinbefund: Alb.: ø, Urobilinogen: normal, Urobilin: ø, Bilirubin: ø, Sediment: o. B.
Sacch.: ø

Volhard'scher Wasserversuch ergab ausreichende Konzentrations- und Verdünnungsfähigkeit.

Stuhl nach Schmidt'scher Probekost:
vereinzelt Muskelfasern, Spuren Neutralfett.

Grundumsatz: ± 0 %

Histologischer Befund eines vom Ellenbogen excidierten Knötchens (Prof. Dr. BRANDT, Patholog. Institut des Städt. Krankenhauses Moabit):

Makroskopisch: Zugesandt ein ovales Hautstück von 2 : 1 cm Größe mit fast pfefferkorngroßen gelblichen Einlagerungen.

Mikroskopisch: Im Corium des zugesandten Hautstückchens sind mehrere kleine Knötchen lipoidbeladener Zellen (Sudan III pos.) nachweisbar, jedoch keine doppellichtbrechenden Substanzen enthaltend. Diese Substanzen sind feinkörnig in den Zellen verteilt und finden sich stellenweise auch im Papillarkörper und im Stratum Malpighii. Bei Paraffineinbettung treten diese Zellen als wabige helle Elemente hervor, sie sind stellenweise perivasculär gelagert, wo sich auch lymphocytäre

Ansammlungen finden. Keine Fe-positiven Substanzen. Das kollagene Bindegewebe des Coriums ist vergröbert.

Die Lipide wurden noch bei zwei Schwestern und der Mutter der Patientin bestimmt. Die Werte waren 205, bzw. 207 und 298 mg% (Mutter) Cholesterin; 1500, 1540 und 1580 mg% Ges. Lipide.

Es handelt sich also bei der Patientin um eine Erkrankung mit deutlicher Vermehrung sämtlicher im Blutplasma vorkommender Lipidfraktionen. An der Haut fanden sich tuberöse Xanthome an beiden Ellenbogen sowie gelblich-rötliche Verfärbungen der Hand- und Fußsohlenlinien. Subjektiv standen die stenocardischen Beschwerden im Vordergrund. Eine familiäre Häufung relativ frühzeitiger Gefäßerkrankungen liegt vor.

Differential-diagnostisch sollen zuerst die Krankheitsbilder ausgeschlossen werden, die zu einer sekundären Stoffwechselstörung führen könnten. Für Diabetes mellitus, Nephrose, Hypothyreose, Kachexie und Anämie fand sich kein Anhalt.

Die Möglichkeit eines Leberschadens lag nahe, da aus der Anamnese sowohl Ikterus, als auch Alkoholabusus über mehrere Jahre bekannt war. Die Leber erwies sich aber bei Palpation und Perkussion als normal groß und war nicht druckschmerzhaft. Im Urin war Urobilinogen zunächst normal, später vorübergehend vermehrt, sonst wurden keine Gallenfarbstoffe nachgewiesen. Bilirubin i.S., Takata-Ara und Cephalin-Trübungstest waren normal, ebenso kam es nach Belastung mit Galaktose zu keiner Ausscheidung im Urin. Auch die Duodenalsondierung und die Röntgenkontrastdarstellung der Gallenblase ergaben keine krankhaften Befunde. Leider verweigerte die Patientin die Laparoskopie und die bioptische Leberuntersuchung. Auf Grund der vorhandenen Untersuchungsergebnisse und fehlendem Ikterus ist somit das Vorliegen einer xanthomatösen biliären Cirrhose (nach THANNHAUSER) unwahrscheinlich.

Auch eine chronische Pankreatitis als Ursache der Fettstoffwechselstörung konnte trotz einmalig fehlender Trypsinaktivität im Duodenalsaft wegen guter Eiweißverdauung nach Schmidt'scher Probekost, normaler Glycogenase- und Diastasewerte und der fehlenden Oberbauchkoliken ausgeschlossen werden.

Eine isolierte Hyperlipämie, die ja nur als alimentäre Form vorkommt, stand außer Frage, da bei der Patientin sämtliche Lipidfraktionen im Serum deutlich pathologisch vermehrt waren. Außerdem lagen Hautveränderungen vor, die selbst bei Patienten mit konstitutionell verlängerter alimentärer Hyperlipämie nicht zu erwarten sind.

Nach Ausschluß dieser symptomatischen Fettstoffwechselstörungen käme eine primäre essentielle Störung im Lipidhaushalt in Frage. Das Krankheitsbild der idiopathischen Hyperlipidämie muß jedoch von dem der idiopathischen Hypercholesterinämie abgetrennt werden. Bezugnehmend auf die Tatsache, daß in der Literatur genaue Werte, wann von einer Hyperlipidämie gesprochen werden kann, nicht zu fin-

den waren, erscheint es erforderlich, die Meinung der einzelnen Autoren in bezug auf die Differentialdiagnose zwischen essentieller Hypercholesterinämie und essentieller Hyperlipidämie gegeneinander abzuwägen.

Eine Trübung des Nüchternserums kommt nach LEVER, PFLEGER u. TIRSCHEK nur bei der essentiellen Hyperlipidämie vor, während SCHETTLER eine solche in geringerem Ausmaße auch bei den meisten essentiellen Hypercholesterinämien sah, da sie mit der sogenannten Begleithyperlipämie verbunden sind. Kritische Werte für das Vorliegen einer essentiellen Hyperlipidämie bzw. einer essentiellen Hypercholesterinämie lassen sich aus der vorliegenden Literatur nicht beibringen.

BUERGER u. GRUETZ fanden bei ihrem 1932 veröffentlichten Fall von essentieller Hyperlipidämie, ebenso HOLT, GOODMAN, OPITZ, PFLEGER u. TIRSCHEK, SCHETTLER und SCHRADE deutlich erhöhte Phosphorlipidwerte, die bis zum sechsfachen des Normalwertes erhöht waren. Bei der essentiellen Hypercholesterinämie beträgt der Verhältnisfaktor von Cholesterin und Phosphorlipoiden im Serum ungefähr 1, ist allerdings in vielen Fällen zugunsten des Cholesterins verschoben.

BORRIE, LEVER, PFLEGER und TIRSCHEK sind der Ansicht, daß bei der essentiellen Hyperlipidämie Xanthelasmen an den Augenlidern und Sehnenxanthome nicht vorkommen, während sie bei der essentiellen Hypercholesterinämie häufig gefunden werden. JOSKE will allerdings auch bei der essentiellen Hyperlipidämie Sehnenxanthome gesehen haben. Dafür kommen nur bei der essentiellen Hyperlipidämie kleinpapulöse eruptive Xanthome vor. Tuberöse und plane Xanthome sowie Verfärbungen an den Handinnenlinien können bei beiden Erkrankungsformen vorkommen.

Es scheint so, als würden die meisten Autoren wie LEVER, MALMROS u. Mitarbeiter, SCHETTLER u.a. dann von einer essentiellen Hyperlipidämie sprechen, wenn die Neutralfettwerte im Serum so hoch liegen, daß das Serum deutlich sichtbar getrübt ist. Andere Autoren halten die Neutralfettwerte im Serum nicht für ein differentialdiagnostisches Kriterium, z. B. richtet sich BORRIE im wesentlichen nach den vorliegenden Hautveränderungen. Soweit lediglich tuberöse Xanthome bestehen, spricht er nicht von essentiellen Hyperlipidämien, selbst wenn die Neutralfette so erhöht sind, daß eine Trübung des Serums besteht. Auch Patienten, bei denen sowohl tuberöse als auch eruptive Xanthome vorhanden sind, rechnet er weder in die eine noch in die andere Krankheitsform, sondern erklärt sie als einen Mischtypus. Nach SCHETTLER besteht fast in allen Fällen von essentieller Hypercholesterinämie eine geringgradige Neutralfettvermehrung, und er schlägt vor, dementsprechend von einer essentiellen hypercholesterinämischen Xanthomatose mit Begleithyperlipämie zu sprechen. Es fragt sich nach diesen Erwägungen, ob alle Erkrankungen mit getrübtem Serum bei Neutralfettvermehrung, die ohne erkennbare Grundkrankheit einhergehen, zu den essentiellen Hyperlipidämien gerechnet werden dürfen.

Klassifiziert man jedoch die beiden Krankheitsbilder nach der Art der Xanthome, so bleibt zu bedenken, daß bei einer essentiellen Hyperlipidämie mit begleitender Cholesterinvermehrung im Serum durchaus tuberöse Xanthome, die ja bekanntlich aus Anhäufungen von Schaumzellen bestehen, auftreten können. Bei der essentiellen Hypercholesterinämie sind in gleicher Weise eruptive Xanthome bei erheblicher Begleithyperlipämie zu erwarten.

Außerdem erscheint es dringend erforderlich, nicht nur die äußere Form der Xanthome allein zu betrachten, sondern in jedem Falle den histologischen Aufbau zu beurteilen. PFLEGER und TIRSCHEK sahen allerdings auch in den frischen eruptiven Xanthomen ihres Falles Schaumzellen. Im beschriebenen Fall wurden Xanthome beobachtet, die äußerlich durchaus den Eindruck tuberöser Veränderungen machten. Der histologische Aufbau aber ließ in allen Schnitten keine Schaumzellen bzw. doppeltlichtbrechende Substanzen erkennen, es waren vielmehr typische perivasculäre Fettablagerungen nachzuweisen.

Von einigen Autoren (CHAPMAN u. KINNEY, SCHRADE u. a.) wurden im Sternalmark, auch in Leber und Milz bei der Hyperlipidämie reichlich Schaumzellen gefunden, während bei den xanthomatösen Hautveränderungen Schaumzellen nur sehr spärlich nachgewiesen worden sind. Nach WEIDMAN u. SCHAFFER kommt es in älteren Xanthomen zur fibroblastoiden Umwandlung.

Das Krankheitsbild der hier beobachteten Patientin kann nach diesen Erwägungen nicht mit letzter Sicherheit in eines der beiden eben differential-diagnostisch besprochenen Krankheitsbilder eingeordnet werden. Es muß als Mischform der essentiellen Hypercholesterinämie mit essentieller Hyperlipidämie betrachtet werden.

Die Prognose quoad vitam ist nach ZOELLNER bei der essentiellen Hyperlipidämie gut, quoad sanationem infaust. Der Verlauf der essentiellen hypercholesterinämischen Xanthomatose dagegen ist, wie SCHETTLER betont, abhängig von den Komplikationen, die auftreten können, in erster Linie selbstverständlich von den atheromatösen Veränderungen der herznahen Gefäße. Unter Berücksichtigung der neueren Arbeiten über Gefäßwandveränderungen ist allerdings die gute Prognose der essentiellen Hyperlipidämie auch wieder in Frage gestellt. Deswegen erscheint es erforderlich, hier auf die Beziehungen zwischen essentieller Hyperlipidämie und Atherosklerose noch näher einzugehen.

Nach KUECHMEISTER ist es nicht möglich, von einer einzigen Genese der Atherosklerose zu sprechen. HIRSCH hat aus 2 400 Publikationen die Auffassung über die Pathogenese der Arteriosklerose zusammengestellt. Unter den pathogenetischen Faktoren wird die Störung des Serumlipid-Gleichgewichtes als die vorherrschende angesehen. Welcher Lipidfraktion dabei die größte Bedeutung zukommt, wird noch unterschiedlich beurteilt. Bei der Atherosklerose wird allerdings selten ein normaler Cholesterinspiegel im Serum gefunden. Der Quotient von Cholesterin zu Phosphorlipoiden, der im normalen Serum bei 1 liegt, steigt im Serum Atherosklerosekranker auf über 1 an, d. h. es wird in diesen Fällen eine Verschiebung zugunsten des Cholesterins gefunden. Desgleichen ist nach SCHETTLER das Verhältnis vom frei-

en zum veresterten Cholesterin (normal 1:2) zugunsten des veresterten verschoben. SCHETTLER u. JOBST fanden bei der Atherosklerose eine Erhöhung der veresterten Fettsäuren und damit der Neutralfette im Nüchternserum. SINCLAIR vermutet einen Mangel an essentiellen Fettsäuren.

Durch die relative Verminderung der Phosphorlipoide, die die Löslichkeit der Lipoproteide und damit auch des Cholesterins im Serum bedingen, kommt es zu einer Verschiebung der Lipoproteide in eine grobdisperse Phase. Da der größte Teil der cholesterinhaltigen Lipoproteide in der Alpha$_2$- und Beta-Fraktion der Papierelektrophorese wandert, (KNUECHEL, LEVER u.a.), findet sich bei der Atherosklerose eine Erhöhung des Alpha$_2$-, oft auch des Beta-Gipfels. SCHETTLER bewies mit der Zonenelektrophorese im Stärkemedium, daß es sich dabei um Lipoproteide handelt. Bei Anfärbung der Papierelektrophorese mit Fettfarbstoffen zeigt sich eine entsprechende Erhöhung der langsam wandernden Lipoproteide im sogenannten B-Bereich. Durch umfangreiche Arbeiten fand PEZOLD, daß die papierelektrophoretisch als Beta-Lipoprotein ("low-density") imponierende Gruppe durch Ultrazentrifugierung in der Oberflächenschicht und die im Alpha-Bereich wandernde in der über dem lipoidfreien Bodensatz liegenden Schicht zu finden ist, und wies damit die Beziehungen zwischen den einzelnen elektrophoretisch trennbaren Fraktionen und den von GOFMAN mittels präparativer Ultrazentrifugierung gewonnenen Gruppen nach.

GOFMAN und Mitarb. teilten die im Blute an Eiweiß gebundenen Lipoide mit Hilfe der Ultrazentrifuge ein. Bei der Atherosklerose fanden sie eine Verschiebung von den feindispersen zu den grobdispersen Lipoproteiden. In Anlehnung an die Nomenklatur von SVEDBERG teilen sie diese Gruppen in SF-Klassen ein (SF 0-12, 12-20, 20-100 und 100-400) und vermuten, daß es sich bei den Lipoproteiden der SF-Klasse 12-20 um solche mit entscheidender Atherosklerose-fördernder Bedeutung handelt. Nach Ansicht SCHETTLERs, der sich auf Untersuchungen von ARMSTRONG, CORNISH und PATERSON stützt, ist der "atherogene Index" entsprechend den SF-Klassen 12-20 kein Maßstab für die Schwere und Ausdehnung der atheromatösen Prozesse, geschweige denn ein Anhalt für die Prognose eines einzelnen Falles. Die Lipoidstoffwechselstörung bleibt jedoch ein wichtiger Faktor für die Entwicklung der Atheromatose. Die essentiellen Hyperlipidämien bzw. Hypercholesterinämien, sowie die meisten Fälle von Atherosklerose ergeben gleichsinnige Veränderungen der Serumlipidwerte; es scheint deshalb auch ein genetischer Zusammenhang zu bestehen.

Da die Aetiologie dieser Erkrankungen noch nicht geklärt ist, ist eine causale Therapie bei den essentiellen Fettstoffwechselstörungen nicht möglich. Therapeutische Versuche führen dementsprechend zu keinem vollkommenen Erfolg.

Durch den radikalen Entzug fetthaltiger Nahrungsmittel gelingt es, die essentielle Hyperlipidämie nachhaltig zu beeinflussen, und aus nicht völlig geklärten Gründen auch die Hypercholesterinämie (BUERGER, CORRAZZA u. MYERSON, FISCHER u. POSER, KEYS, MALMROS u. Mitarb., MARTT u. CONNOR, PFLEGER u. TIRSCHEK,

PRAWITZ, SCHETTLER, SCHIRREN, SCHRADE u.a.). Dabei ist es, wie KEYS und SCHETTLER nachweisen konnten, völlig unwesentlich, ob das Nahrungscholesterin eingeschränkt wird. Der menschliche Organismus ist befähigt, endogen Cholesterin vor allem in der Leber, aber auch in den meisten anderen Organen aus Acetaten zu synthetisieren. Da aber alle Nahrungsstoffe im Körper zu Acetaten abgebaut werden können, wäre es erforderlich, neben den Fetten auch Eiweiße und Kohlehydrate einzuschränken. Nach Beobachtungen SCHETTLERs ist bekannt, daß Saftfasten oder völliges Hungern zunächst den Cholesterinspiegel senkt. Nach dem sechsten Tag kommt es aber häufig, vermutlich durch Mobilisierung aus den Fettdepots, wieder zu einem Anstieg der Serumcholesterinwerte. Deswegen ist eine kalorienarme und fettfreie Diät z.B. die Kempner'sche Reisdiät mit 800 Cal./die, zweckmäßiger. KEYS vertrat noch die Meinung, daß tierische und auch pflanzliche Fette den Serum-Lipidspiegel ansteigen lassen, und deswegen alle Fette bei der diätetischen Behandlung eingeschränkt werden müssen. Von BRONTE-STEWART, GROEN, KINSELL, MALMROS u.a. wurde dann aber darauf hingewiesen, daß gewisse Pflanzenöle sogar Lipidspiegel-senkende Wirkung haben. Durch weitere Versuche konnten diese Autoren den Widerspruch durch die Feststellung klären, daß die Wirkung der Pflanzenöle von ihrem Gehalt an ungesättigten Fettsäuren abhängig ist.

Der menschliche Organismus ist begrenzt fähig, gesättigte Fettsäuren in ungesättigte umzuwandeln. Sie werden essentielle Fettsäuren genannt.

Durch Zufuhr dieser essentiellen Fettsäuren gelang es auch AHRENS, CHACRAVARTI, DROCEK, EVERETT, LEVER, SHAPIRO, TOBIAS, WIEGAND, WOLFF den Lipidspiegel zu senken. Diese Substanzen entfalten eine beträchtliche Oberflächenaktivität und beeinflussen dadurch die colloidale Beschaffenheit des Serums. KINSELL u. Mitarb. konnten durch Zufuhr ungesättigter Fettsäuren auch Lipidämien über lange Zeiträume normalisieren und sahen dabei eine Senkung des Cholesterin- und Neutralfettspiegels bei einem Anstieg von Phosphorlipoiden.

SCHETTLER gibt an, daß Fette mit Jodzahlen unter 90 - die Anzahl der Doppelbindungen im Molekül der ungesättigten Fettsäuren wird wegen der Fähigkeit, Halogene zu addieren, in Jodzahlen ausgedrückt - den Serumlipidspiegel ansteigen lassen, während erst solche mit Jodzahlen von über 120 denselben senken.

Eine noch bessere Wirkung auf den Lipidspiegel versprach man sich von einem Phosphorlipoid mit zwei- und dreifach ungesättigten "essentiellen" Fettsäuren ("Essentiale" der Firma Nattermann), das von EICKERMANN und KLENK entwickelt wurde. Dabei handelt es sich um ein gereinigtes Sojalecithin, das nach KLENK reich an Linolsäure ist.

SCHETTLER sah bei Coronarsklerosen günstiges von dieser Verbindung, Einzelbestandteile wie Cholin blieben wirkungslos. Nach Cholin-Gaben fand FROEHLICH sogar einen Anstieg der Gesamtlipide des Blutes.

Nach AHRENS u. KUNKEL ist unter den Phosphorlipoiden das Lecithin zur Lösungsvermittlung für die Lipoproteide die wichtigste Substanz. Dieses wurde schon früher therapeutisch angewandt. Einige Autoren, u. a. ADLERSBERG, berichteten über gute, andere über schlechte Ergebnisse. SCHETTLER macht für die schlechten die Beimengung des Rohlecithin verantwortlich, das die Resorption behindern soll. Deswegen propagiert er die hochgereinigte Substanz "Essentiale".

Unter Hinzufügung von Oelsäureestern des Poly-oxy-alken-hexits und einer Theophyllin-Rhodanverbindung als gefäßwirksame Komponente wurde von der Firma Nattermann das Präparat Lipostabil entwikkelt. Angaben über den Wirkungsmechanismus und Angriffspunkt des Präparates machten ASTALDI, FASOLI, KNUECHEL, KUECHMEISTER, LEUPOLD, SCHETTLER, SCHROEDER und THURNHERR. Von allen angeführten Autoren wird über eine gute Wirkung referiert, die umso besser objektivierbar war, je höher der Ausgangswert der Lipide im Serum lag. THURNHERR beobachtete allerdings in den ersten vier Wochen einen Anstieg der Werte.

Einen direkten Angriffspunkt zur Senkung des Cholesterinspiegels im Serum fanden COTTET u. Mitarb. bei ihren Versuchen mit der Phenylaethylessigsäure. Sie gingen von der Tatsache aus, daß 80 % des Gesamt-Cholesterins endogen synthetisiert werden, und nahmen an, daß die Phenylaethylessigsäure bei der endogenen Cholesterinsynthese als "falscher Metabolit" wirken könne. Nach Verabfolgung des Amids der Phenylaethylessigsäure über mehrere Wochen bis Monate gelang ihnen auch zunächst im Tierversuch, dann bei Patienten eine Senkung des erhöhten Cholesterinspiegels und bei entsprechenden Fällen eine Verminderung der Hyperlipidämie zu erreichen. Bei einigen Fällen wurde eine anfängliche Erhöhung des Lipidspiegels beobachtet.

Durch weitere experimentelle Untersuchungen von KIRNBERGER und MATHIVAT wie auch durch klinische Untersuchungen von DORY-FRANCINI, PFLEGER u. TIRSCHEK, RITTER und WOLF wurde die Lipidblutspiegel-senkende Wirkung der Phenylaethylessigsäure bestätigt, während OLLIVER u. BOYD keinen Behandlungserfolg sahen.

Danach entwickelte die Firma IFAH das Kombinationspräparat Gerusan, das außer dem Phenylaethylacetamid (75 mg/pro Dragée) die lipotropen Substanzen Inosit und Cholincitrat, sowie eine lipotrope Pankreasfraktion, "Lipocaic-Faktor" oder Lipocain, und einen Hefeleberextrakt enthält.

CHAIKOFF u. Mitarb., DRAGSTEDT nehmen an, daß vom Pankreas neben proteolytischen Fermenten, die aus der Nahrung die lipotropen Faktoren Cholin und Methionin freisetzen, noch ein inkretorischer "Antifettleberfaktor" gebildet wird, das Lipocain. Bestätigt wurde diese Tatsache durch die umfangreichen, neueren Untersuchungen von LEITES u. Mitarb., die als Bildungsstätte des sogenannten Lipocaic-Faktors die Epithelien der kleinen Ausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse ansehen. GEMIANO sah durch das Lipocain eine geringe Senkung der Cholesterinwerte bei Arteriosklerotikern, während FISCHER eine deutliche Cholesterinspiegelsenkende Wirkung feststellte.

Schon 1943 wies HAHN darauf hin, daß das trübe Serum bei alimentärer Hyperlipämie durch Gaben von Heparin - ein Mucopolysaccharid - innerhalb weniger Minuten geklärt werden kann. ZOELLNER nimmt an, daß es sich dabei zunächst um keine Änderung des quantitativen Fettgehalts handelt, sondern daß die Klärung der Lipämie durch einen physikalischen Vorgang erfolgt sein muß. GOFMAN u. Mitarb. stellten mit Hilfe der Ultrazentrifuge fest, daß die pathogenetisch wichtigen Lipoproteine mit hohen SF-Werten durch die Heparin-Injektion aus dem Blut verschwinden, während die mit niedrigen SF-Werten (Phosphatidmoleküle) zunehmen. HLADEVEG, KUO, LEVER, NIKKILAE u.a. konnten nachweisen, daß es nach Heparin-Injektionen im Lipoidspektrum zu einer Verschiebung von den Beta-Lipoproteinen zu den Alpha-Lipoproteinen kommt. LEVER erklärt dies durch eine Änderung der elektrischen Ladung durch das stark negativ geladene Heparin oder durch dessen lipolytische Wirkung. HALSE wies daraufhin, daß es 1-4 Stunden nach Heparininjektionen zu einem erheblichen Anstieg der Phosphorlipide im Serum kommt, was auch von SARRE, SARTORIUS, KRACKE u. WIELAND bestätigt werden konnte.

ANFINSEN, BOYL und BROWN konnten zeigen, daß unter katalytischer Mitwirkung einer vorwiegend in der glatten Muskulatur vorkommenden Gewebesubstanz aus Plasmaeiweißkörpern und Heparin ein Lipämieklärungsfaktor gebildet wird. Es handelt sich um ein Protein der COHN'schen Plasmafraktion III. Nach SEITZ u. ZOELLNER geht dann dieser Faktor mit dem lipämischen Serum eine Reaktion ein, die zu dessen Klärung führt. Diese zweite Stufe der Heparinreaktion ist reversibel. BROWN führt dies auf die negative Ladung der im Heparinmolekül enthaltenen Sulfatgruppe zurück. Durch Injektion von Protaminsulfat kann der Klärungseffekt des Heparins aufgehoben werden, da Protaminsulfat eine stark positive Ladung besitzt.

Die therapeutischen Ergebnisse der Behandlung mit Heparin werden unterschiedlich beurteilt. Während bei Hyperlipidämien CAMELIN, HAENSCH, HOLLISTER u. KANTER, GRAHAM, LEVER u. Mitarb., MATRAS, THURNHERR eine deutliche Senkung aller Faktoren der Blutlipide unter Heparinbehandlung feststellen konnten, berichtete MALMROS nur über eine Senkung der Neutralfette, konnte aber eine Senkung der Cholesterin- und Phosphorlipide nicht beobachten. SCHETTLER beobachtete bei zwei Fällen von essentieller Hyperlipidämie 1 bis 2 1/2 Stunden nach 100 mg Heparin i. v. eine Senkung der Neutralfette auf etwa die Hälfte, während die Cholesterin- und Phosphorlipidwerte nur leicht gesenkt wurden. Bei 18 Patienten mit Arteriosklerose fanden MOSSOW u. KAPLAN, daß die Heparininjektionen keinerlei Einfluß auf die Blutlipidwerte hatten. Diese waren allerdings vor der Behandlung nur unwesentlich erhöht. SARTORIUS u. Mitarb. fanden unter Behandlung mit einem Heparinoid (Thrombocid) einen Abfall der Gesamtlipide, Zunahme der Phosphorlipoide und unbestimmtes Verhalten des Choleste bei 25 von 28 Arteriosklerotikern.

Die Beeinflussung des Fettstoffwechsels durch Hormone ist seit Jahren bekannt. Geschlechtsreife Frauen haben äußerst selten eine Atherosklerose. BARCLAY u. Mitarbeiter fanden einen Anstieg aller

Lipoproteinfraktionen bei Frauen durch die Kastration. BARR und SCHETTLER vermuteten, daß die Behandlung mit oestrogenen Hormonen bei Atherosklerosen durch Senkung erhöhter Serumcholesterinwerte günstig sein könne. SCHALL konnte diese Wirkung durch Gaben von weiblichen Keimdrüsenextrakten bei 64 Arteriosklerosen mit Cholesterinerhöhung in 74 % nachweisen. Er erwog eine prophylaktische und therapeutische Anwendung weiblicher Keimdrüsen gesamtextrakte. Diese Extrakte haben jedoch, genau wie oestrogene Hormone, nur eine passagere Wirkung, die acht Tage nach Absetzen der Therapie wieder aufgehoben ist. Die erforderliche anhaltende Behandlung verbietet sich vor allem bei Männern wegen der unerwünschten Nebenwirkungen.

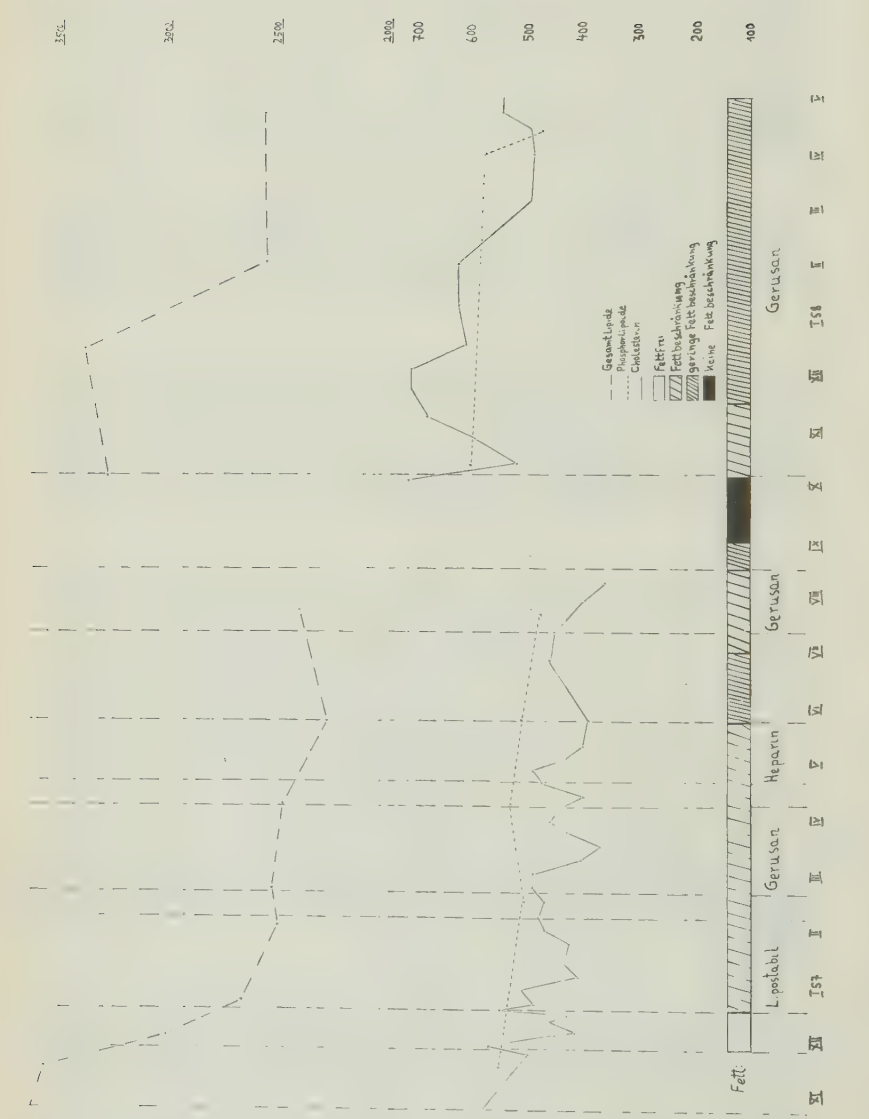
Die Ergebnisse der Behandlung der Hypercholesterinämie mit Nebennierenrindenhormonen werden unterschiedlich beurteilt. So werden von ADLERSBERG ein Anstieg und von PERRERA ein Abfall der Cholesterinwerte im Serum nach Cortison beobachtet. Bemerkenswerte Senkungen ausgeprägter Hyperlipidämien erreichte SCHETTLER durch Gaben von ACTH.

Interessant sind auch die Untersuchungen von SCHIMERT und SCHWARTZ, denen es gelang, nach i.v. Gabe eines wasserlöslichen Extraktes der Roßkastanie bei Atheromatosen eine signifikante Senkung des Cholesterinspiegels im Serum zu erreichen. Die Senkung geschieht nach SCHIMERT vermutlich durch eine reaktive Ausschüttung von Heparin. Therapeutisch wurde bei Arteriosklerotikern von HAIBACH eine gute Wirkung bestätigt.

Eigene therapeutische Versuche umfassen einen Beobachtungszeitraum von 2 1/2 Jahren, sie konnten aber nur während der ersten zwei Wochen stationär durchgeführt werden. Die Durchführung der Therapie war auf Mitarbeit der Patientin angewiesen. Zu Anfang, als ein starkes Krankheitsgefühl mit pectanginösen Beschwerden bestand, war es relativ einfach, der Patientin die Nützlichkeit einer entsprechenden Behandlung klarzumachen. Mit zunehmender Besserung der Beschwerden unter der Behandlung war es jedoch nicht immer möglich, sie zur Einhaltung, der von uns gewünschten Diät, zu veranlassen.

Die angegebenen Gesamtlipid-, Cholesterin- und Phosphorlipidwerte sind das Mittel zweier Bestimmungen, die im Durchschnitt bei der Gesamtlipidbestimmung um 4-6, beim Cholesterin um 4-7 und den Phosphorlipiden um 3-6 % lagen. Darüber hinaus wurden in Abständen einzelne Bestimmungen unseres Labors durch auswärtige Institute kontrolliert.

Die erste Maßnahme erstreckte sich darauf, die Kalorien- und Fettzufuhr radikal einzuschränken. Eine reine Kempner'sche Reisdiät scheiterte am Widerstand der Patientin. Es wurde deswegen eine Kohlehydratdiät verordnet, bei der die tägliche Kalorienzufuhr ungefähr 1100 betrug. Diese Diät bestand aus täglich 80 g Reis, 200 g Brot, Gemüse, Obst und wenig Marmelade. Nach einer Woche wurden ca. 200 g mageres Fleisch bzw. Wurst/die zugelegt, wodurch die Kalorienzufuhr auf etwa 1800 anstieg. Zu diesem Zeitpunkt nahm die Patientin ihre Arbeit wieder auf. Diese Diät wurde weitere zwei Wochen eingehalten. Unter diesen Kostformen war nach drei Wochen der Choleste-


Gesamtlipide
Phosphorlipide
Cholesterin
Fettfrei
Fettbeschränkung
Geringe Fettbeschränkung
Keine Fettbeschränkung
Gerusan
Heparin
Gerusan
Gerusan
Lipostabil
Fett:

rinwert von 613 zunächst auf 415 mg% zurückgegangen und der Lipidwert von 3,72 auf 3,04 g%. Später stieg das Cholesterin wieder auf 550 mg% an, während die Lipide aber noch weiter auf 2,67 g% abfielen.

(Einzelwerte der Behandlungsergebnisse sind der beigefügten graphischen Darstellung zu entnehmen.)

Da der Phosphorlipidspiegel konstant blieb, ist die Senkung der Gesamtlipide im wesentlichen also auf einen Abfall der Neutralfette zurückzuführen.

Nach drei Wochen bestand die Patientin auf einer Diätaufbesserung (zu Weihnachten). Es wurden täglich 20 g Margarine aus Planzenfetten ("Vitaquell", die nach Angabe der Firma u.a. aus nicht chemisch behandeltem Sonnenblumenvorpressöl und Fetten mit niedrigem Schmelzpunkt besteht) und 10 g tierisches Fett (Milch, fetteres Fleisch) zugelegt. Der Patientin wurde also empfohlen, ihren hauptsächlichen Fettbedarf aus den Pflanzenfetten zu decken, die im wesentlichen aus ungesättigten Fettsäuren mit hohen Jodzahlen bestehen. Dazu wurden täglich 3 x 2 Lipostabil-Kapseln, deren Wirkungsmechanismus oben besprochen wurde, verordnet. Unter dieser Diät und dem Lipostabil ging der Cholesterinwert von 550 auf 408 mg% zurück. Der schon durch die fettfreie bzw. fettarme Ernährung deutlich gesenkte Gesamtlipidspiegel im Serum zeigte zwar unter der Therapie mit Lipostabil weiterhin abfallende Tendenz (von 2,67 auf 2,50), doch war die Senkung nicht signifikant.

Eine Einflußnahme des Präparates auf die Phosphorlipidwerte im Serum ließ sich, wie bei SCHETTLER's Atherosklerosebehandlungen, auch bei unserem Versuch nicht feststellen.

Unter geringerer Lipostabildosierung (3 x 1 bzw. 4 x 1) stieg der Cholesterinwert wieder auf 470 mg% an, während sich der Gesamtlipidwert bei 2,53 g % hielt.

Die Patientin war nun völlig beschwerdefrei. Nicht nur die Stenocardien, sondern auch die Kopfschmerzen waren verschwunden und das Allgemeinbefinden hatte sich wesentlich gebessert. Es wurde jedoch weder eine Rückbildung der Xanthome an den Ellenbogen noch ein Rückgang der Verfärbung der Hand- und Fußlinien beobachtet. Danach wurden die Lipostabilkapseln, bei gleichbleibender Diät, abgesetzt. Die Cholesterinwerte stiegen in den folgenden 14 Tagen nicht signifikant an.

Im Anschluß daran wurde der Patientin Gerusan (3 x 2 Dragées) gegeben. Das Präparat wurde, genau wie Lipostabil, gut vertragen. Unter dieser Medikation ging der Cholesterinspiegel innerhalb von 14 Tagen wiederum zurück, von 490 auf 370 mg%, stieg allerdings unter Weiterbehandlung mit der gleichen Dosis Gerusan bei gleichbleibendem Lipid- und Phosphorlipidspiegel dann wieder auf 470 mg% an, obwohl die Patientin nach ihren Angaben keinen Diätfehler gemacht hatte. PFLEGER und TIRSCHEK beschrieben bei ihrem Fall ein ähnliches Verhalten der Cholesterinwerte unter sechswöchiger Gerusanbehandlung und strenger Diät. Der Cholesterinspiegel zeigte auch in den

folgenden 14 Tagen leicht ansteigende Tendenz, während derer die Patientin keine Medikamente erhalten hatte.

Nach den therapeutischen Versuchen mit rein diätetischen Maßnahmen, Zusatz von essentiellen Fettsäuren, Lipostabil bzw. Phenylaethylessigsäure schien nach den bisher vorliegenden Veröffentlichungen eine Prüfung der Heparinwirkung berechtigt.

Es wurde die Sofortwirkung von Heparin auf das Serum der Patientin untersucht. SEITZ und ZOELLNER hatten bei lipämisch getrübten Seren nach Fettmahlzeiten bei Gesunden nach Heparin einen Rückgang der Trübung festgestellt. ANFINSEN, NIKKILÄ und HEDLEY (cit. nach SCHOELL und SCHETTLER) fanden bei einigen Fällen idiopathischer Hyperlipidämie nach Heparininjektionen keine Klärung des Serums und vermuteten deswegen pathogenetisch eine mangelhafte Produktion des Heparinklärungsfaktors. Wir prüften die Sofortwirkung des Heparins auf das Serum der Patientin und gingen vom Nüchternserum aus, und bestimmten in Erweiterung des Versuches von SEITZ und ZOELLNER die Lipide im Serum vor und nach Heparingaben. Die zweite Blutentnahme fand zwei Stunden nach Verabfolgung von 200 mg Heparin (Thrombophob) i.v. statt. Die Trübung des Serums war um 50 % zurückgegangen (SCANU etc.). Damit ist bewiesen, daß bei dem hier beschriebenen Fall keine Störung in der Bildung des Heparin-Klärungsfaktors vorliegt. Die Untersuchung der Gerinnungsfaktoren vor und nach Heparin ergab keinen verwertbaren Unterschied. Dies wurde für die Hyperlipidämie auch schon von SOHAR u. Mitarb. beschrieben.

Die Ergebnisse der Blutuntersuchungen im Einzelnen sind in der Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle

		vor Injektion mit 200 mg Heparin	zwei Stunden danach
Gesamtlipide:		3,72 g%	2,45 g%
Phosphorlipoide:		525 mg%	425 mg%
Cholesterin:	gesamt	630 mg%	505 mg%
	frei	259 mg%	218 mg%
	verestert	371 mg%	287 mg%
SR n. W.:		68/95 mm	20/50 mm
Elektrophorese:	Albumin	41,0 %	60,0 %
alpha$_1$ -	Globulin	6,0 %	3,0 %
alpha$_2$ -	"	16,0 %	8,0 %
beta -	"	17,0 %	10,0 %
gamma -	"	20,0 %	19,0 %
Blutdruck n. RR.		145/90 mmHg	130/95 mm Hg.

Therapeutisch wurden zuerst 2 x wöchentlich 80 mg Heparin i.v. (= 2 ccm Liquemine) verabreicht, dann weitere zwei Wochen je zweimal 20 mg Depot-Heparin i.m. (= 0,5 ccm Liquemine). Die Behandlung wurde subjektiv erscheinungsfrei vertragen, der Blutdruck blieb mit Werten um RR 130/95 mm Hg unverändert. Es wurde keinerlei Einwirkung auf den Gerinnungsmechanismus des Blutes beobachtet. Nach zwei Wochen kam es zu einem stetigen Abfall der Cholesterinwerte von 495 auf 337 mg%. Die Gesamtlipide fielen unter Heparin nur ganz geringfügig ab, während sich die Phosphorlipidwerte konstant hielten. Dadurch kam es zu einer günstigen Veränderung des Cholesterin-Phosphorlipidquotienten, der von 1,05 auf 0,63 abfiel.

Nach sechswöchiger Heparintherapie wurde die Patientin nur diätetisch mit der schon eingangs erwähnten fettarmen Diät behandelt. Es kam innerhalb von vier Wochen zu einem langsamen Anstieg der Cholesterin- und Gesamtlipidwerte (auf 470 bzw. 2400 mg%). Die Phosphorlipidwerte hielten sich auf fast gleichbleibender Höhe um 510 mg%. Durch Zugabe von 3 x 1 Gerusan, fünf Wochen lang, kam es wieder zu einem Absinken des Cholesterinwertes auf 358 mg%, während die Lipide ganz leicht anstiegen. Auch unter dieser Behandlung blieb die Patientin beschwerdefrei. Im Anschluß daran entzog sich die Patientin durch eine längere Reise für die Dauer von ca. 2 Monaten unserer Behandlung. Während dieser Zeit hielt sie keine Diät ein und nahm keine Medikamente zu sich. Es kam, wie zu erwarten war, zu einem deutlichen Anstieg aller Lipidfraktionen. Gesamtlipide waren auf 3,29 g%, Phosphorlipide auf 610 mg% angestiegen, Cholesterin betrug 710 mg%, ein Wert, der selbst vor Beginn unserer Behandlung nicht gefunden wurde. Zu dieser Zeit bestanden bei Verschlechterung des Allgemeinbefindens auch wieder pectanginöse Beschwerden. Die Pat. hatte 2,5 kg an Gewicht zugenommen. Der Blutdruck, der unter der vorhergehenden Behandlung systolisch zwischen 120 und 150 mm Hg lag, war erstmalig auf 180/130 mm Hg angestiegen. Neu aufgetreten waren jetzt Xanthelasmen am Oberlid des linken Auges, ein erbsgroßes Xanthom an der Mundschleimhaut der Unterlippe, und als interessantester Befund ein großes Xanthom am linken Unterarm an der Stelle, die von der Armbanduhr leicht gedrückt wurde. (Eine ähnliche Beobachtung wurde auch von SCHIRREN gemacht.) Die bisherigen xanthomatösen Veränderungen an der Haut waren konstant geblieben.

Daraufhin wurde wieder die streng fettbeschränkte Diät verordnet. Medikamentös wurde die diätetische Behandlung durch Gaben von Gerusan (3 x 2 Dragées/die) unterstützt. Zunächst kam es zu einem schnellen Abfall der Cholesterinwerte von 710 auf 475 mg%, dann stiegen, wie unter der ersten Gerusanbehandlung, die Cholesterinwerte wieder an (670 mg%), um im Laufe der nächsten Monate langsam aber stetig abzufallen. Nach sechs Monaten betrug der Cholesterinwert 438 mg% und hielt sich bei gleichbleibender Diät und Behandlung in dieser Höhe.

Die Gesamtlipide steigen zunächst noch etwas an, auf 3,38 g%, fielen dann auf 2,58 g% ab und blieben weiterhin im wesentlichen konstant. Schon nach einem Monat waren die subjektiven Beschwerden der Patientin erheblich zurückgegangen. Sie war unter Weiterbehandlung im wesentlichen beschwerdefrei.

In der kritischen Schlußbetrachtung sollen die in Erwägung gezogen und durchgeführten therapeutischen Maßnahmen in Bezug auf eine essentielle Fettstoffwechselstörung miteinander verglichen werden.

Unentbehrlich ist in jedem Fall eine Mangeldiät, die vor allem die Fettzufuhr beschränkt. Es gelingt dadurch die pathologischen Blutfettwerte wesentlich zu senken. Die Diät muß somit als wichtigste Maßnahme überhaupt angesehen werden.

Die hier beschriebene medikamentöse Beeinflussung der essentiellen Fettstoffwechselstörung ist nur als Zusatzmaßnahme zu bewerten.

Mit Hilfe lipotroper Substanzen im Lipostabil, durch Phenylaethylessigsäure im Gerusan und durch Heparin gelang ein weiterer Abfall der Werte, ohne sie jedoch zu normalisieren. Dies kann in Übereinstimmung mit den meisten anderen Autoren festgestellt werden. Der Abfall der Werte ist umso auffälliger je höher der Ausgangswert liegt.

Alle diese Medikamente hatten keine Dauerwirkung, sondern nach Absetzen kam es wieder zu einem Anstieg der Lipidwerte. Nach anfänglicher Senkung der Serumlipidwerte kam es unter jeder Therapie zu einem erneuten Anstieg, wobei zu berücksichtigen ist, daß dieser nicht immer signifikant war, andererseits sich aber mit Literaturangaben deckte. Weiter ist im beschriebenen Falle zu berücksichtigen, daß der Anstieg der Cholesterinwerte nach Lipostabil erst nach Herabsetzung der Dosis eintrat. Dieses Verhalten der Lipidwerte kann durch Mobilisierung aus den Ablagerungsstellen im Körper erklärt werden.

Nach Heparin wurde im beschriebenen Fall der niedrigste Wert während der Dauer der Behandlungsversuche erreicht.

Diätfehler bei einem unfreiwilligen behandlungsfreien Intervall führten zu einer ganz erheblichen Verschlechterung des gesamten Befundes. Bei erneuter Behandlung durch diätetische Maßnahmen und mit medikamentöser Unterstützung von Gerusan und Heparin konnte ein gleich guter Effekt erzielt werden.

Interessant ist das Aufschießen neuer Xanthome am linken Unterarm während des behandlungsfreien Intervalls. Es bleibt zu erwägen, ob der Druck des Uhrarmbandes hierfür einen wesentlichen Faktor darstellt, zumal die Praedilektionsstellen der Xanthome - Ellenbogen, Knie und Gesäß - schon an physiologischerweise besonderen Belastungen ausgesetzten Körperpartien liegen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die einleitenden Erörterungen klären die Fragen zur Nomenklatur des Fettstoffwechsels. Es werden die Theorien über die normalen und krankhaften Veränderungen im Lipidhaushalt besprochen. Dem folgt eine Beschreibung der typischen Krankheitsbilder der essentiellen Hyperlipidämie und der essentiellen hypercholesterinämischen Xanthomatose. Dann wird über einen selbst beobachteten Fall von schwerer Fettstoffwechselstörung berichtet. Durch differential-diagnostische Erwägungen gelingt es, eine sekundäre Lipidose auszuschließen. Da sich der Fall in keines der beiden essentiellen Krankheitsbilder einordnen läßt, wird eine Mischform von essentieller Hyperlipidämie und hypercholesterinämischer Xanthomatose angenommen. Die Beziehungen der essentiellen Fettstoffwechselstörungen zur Atherosklerose werden diskutiert. Dann werden die therapeutischen Möglichkeiten bei essentiellen Fettstoffwechselstörungen und Atherosklerose zusammengestellt und ihre Zweckmäßigkeit erwogen. Abschließend werden eigene Behandlungsversuche mit diätetischer Einstellung, Lipostabil, Gerusan und Heparin referiert.

LITERATUR

1. ADLERSBERG, D., L. E. SCHAEFER, A. G. STEINBERG and CH.-I. WANG:
Age, Sex, Serum Lipids and Coronary Atherosclerosis.
J. Amer. Med. Ass. 162, 7, 619 (1956).

2. AHRENS jun., E. H., W. INSULL jun., R. BLOMSTRAND, J. HIRSCH, T. T. TSALTAS, M. L. PETERSON:
The Influence of Dietary Fats on Serum-Lipid Levels in Man.
Lancet, 943 (1957).

3. AHRENS, E. H. und H. G. KUNKEL:
J. exp. Med. 90, 409 (1949). Zitiert nach KUECHMEISTER.

4. ANDERSON, J. T., A. KEYS, F. GRANDE:
The Effects of Different Food Fats on Serum Cholesterol Concentration in Man.
J. Nutrit. 62, 421 (1957).

5. ANFINSEN, CH. B., E. BOYL, R. K. BROWN:
Science (Lancaster) 115, 583 (1952).

6. APPUHN, E.:
Serum-lipoide und proteine, sowie Kohlenhydrathaushalt bei sog. idiopathischer Lipoidose.
Klin. Wschr. 33, 37/38, 884 (1955).

7. ARMSTRONG, W. D., J. VAN PILSUM, A. KEYS, F. GRANDE, J. T. ANDERSON and L. TOBIAN:
Alteration of Serum Cholesterol by Dietary Fats.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. (N.Y.) 96, 302 (1957).

8. ASTALDI, G. und G. MEARDI:
Die Behandlung der Atherosklerose der unteren Gliedmaßen mit pflanzlichen Phospholipiden.
Minerva med. (Torino) XLIX, 45, 2260 (1958).

9. AVIGAN, J. and D. STEINBERG:
Effect of Saturated and Unsaturated Fat on Cholesterol Metabolism in the Rat.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. (N. Y.) 97, 814, (1958).

10. BARCLAY, M., R. J. KAUFMAN, D. W. SVED. E. D. KIDDER, G. C. ESCHER, M. L. PETERMANN:
Human Plasma Lipoproteins. III.
Cancer, 10, V, 1076 (1957).

11. BENNHOLD, H. und H. OTT:
Das Eiweißspektrum und seine klinische Bedeutung.
Klinik der Gegenwart. I, 603. Monographie. (1955).

12. BEVERIDGE, J. M. R., W. F. CONNEL, and G. A. MAYER:
Dietary Factors Affecting the Level of Plasma Cholesterol in Humans: The Role of Fat.
Canad. J. Biochem. a Physiol. 34, 441 (1956).

13. BOGGS, J. D., D. YI-YUNG HSIA, R. F. MAIS, J. A. BIGLER:
The Genetic Mechanism of Idiopathic Hyperlipemia.
N. England J. Med. 257, 1101 (1957).

14. BOEHLE, E., R. BIEGLER und G. HOHNBAUM:
Über Beziehungen zwischen Blutfettvermehrung, Konstitution und Lebensalter bei Arteriosklerosekranken.
Medizinische, 16, 664 (1958).

15. BREHMER, W. und P. LUEBBERS:
Über eine generalisierte Xanthomatose bei essentieller Hyperlipaemie.
Virchows Arch. 318, 394 (1950).

16. BRONTE-STEWART, B., A. ANTONIS, L. EALES and J. F. BROOCK:
Effects of Feeding Different Fats on Serum-cholesterol Level.
Lancet I, 521 (1956).

17. BORRIE, P.:
Essential Hyperlipaemia and Idiopathic Hypercholesterinaemic Xanthomatosis.
Brit. Med. J., 911 (1957).

18. BRUCK, G. V. und E. J. KIRNBERGER:
Lipotrope Wirksamkeit von Pankreasextrakten.
Mat. Med. Nordmark VIII, 4 (1956).

19. BUERGER, M. und O. GRUETZ:
Über hepatosplenomegale Lipoidose mit xanthomatösen Veränderungen an Haut und Schleimhaut.
Arch. f. Dermat. Syph. (Berlin) 166, 542 (1932).

20. CAMELIN, A., P. ACCOYER, L. DUTEL et G. GAURON:
Hyperlipemie essentielle de l'adulte.
Insidences et accident therapeutiques.
Bull. Mém. Soc. méd. hôp. Paris 4, 71, 1116 (1955).

21. CHAIKOFF, I. L. and C. ENTENMAN:
Antifatty Liver Factor of the Pancreas-Present Status.
Advances Enzymol. (N. Y.) 8, 171 (1948).

22. CHAKRAVARTI, R. N.:
Untersuchungen bei experimenteller Atherosklerose.
Indian J. Med. Res. (1956).

23. CHAPMAN, F. D. and T. D. KINNEY:
Hyperlipemia; "Idiopathic Lipemia".
Amer. J. Dis. Child. 62, 1014 (1941).

24. CORAZZA, L. J. and R. M. MYERSON:
Essential Hyperlipaemia.
Amer. J. Med. XXII, 2, 258

25. COTTET, J., M. MATHIVAT et J. REDEL:
Etude thérapeutique d'un hypocholestérolémiant de synthèse: L'acide phényl-éthyl-acetique.
Presse méd. (Paris) 62, 44, 939 (1954).

26. COTTET, J. et A. MATHIVAT:
L'acide phényl-éthyl-acétique est-il anti-athérogène?
Presse méd. (Paris) 63, 48, 1005 (1955).

27. COTTET, J., J. ENSELME et A. LEMAIRE:
Le syndrome biochemique lipido-proteinique d'un animal résistant a l'athérosclerose: Le Rat.
Presse méd. (Paris) 65, 85, 1899 (1957).

28. DANGERFIELD, W. C. and B. B. SMITH:
An Investigation of Serum Lipids and Lipoproteins by Paper Elektrophoresis.
J. Clin. Path. (London) 8, 132 (1955).

29. DAY, A. I. and G. K. WILKINSON:
Severity of Atherosclerosis in Rabbits in Relation to Serum Lipids and to Aorta Cholesterol Content.
Austral. J. Exper. Biol. XXXIV, 423 (1956).

30. DAY, A. I., G. K. WILKINSON, C. J. SCHWARTZ and J. A. PETERS:
Changes in Serum Lipids and in Aortic Atherosclerosis Following Toluidine Blue and Heparin Administration to Cholesterol Fed Rabbits.
Austral. J. Exper. Biol. XXXV, 277 (1957).

31. FRANCINI, D.:
Contributo allo studio dell'azione ipocholesterolemizzante dell' acido fenil-etil Acetico. (Zur cholesterinsenkenden Wirkung der Phenylaethyl-Essigsäure.)
Poliklinico sez. med. 63, 12 (1956).

32. DRAGSTEDT, L. R., J. Van PROHASKA and H. P. HERMS:
Obervations on a Substance in Pancreas which Permits Survival and Prevents Liver Changes in Depancreatized Dogs.
Amer. J. Physiol. 117, 175 (1936).

33. DRAGSTEDT, L. R., J. S. CLARKE, G. R. HLAVACEK and P. V. HARPER jr.:
Relation of the Pancreas to the Regulation of the Blood-lipids.
Amer. J. Physiol. 179, 3, 439 (1954).

34. EVERETT, M. A., W. D. BLOCK, F. A. I. KINGERY and A. C. CURTIS:
Effects of Unsaturated Fat on Serum Lipids in Idiopathic Hyperlipemia.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. (N. Y.) 95, 500 (1957).

35. FASOLI, SALTERI und CESANA:
Untersuchung mit der Ultrazentrifuge und der Papierelektrophorese an Serumlipoproteiden bei Koronarerkrankung:
Die Wirkung einiger pharmakologischer Agenzien.

IV. Intern. Kongress des American College of Chest-Physicians, Köln 1956.

36. FEHLAUER, H.:
Der Lipocaic-Faktor.
Mat. Med. Nordmark VIII, 3 (1956).

37. FISCHER, H. und I. POSER:
Ein Beitrag zur essentiellen Hyperlipaemie.
Münch. Med. Wschr. 99, 10, 324 (1957).

38. FISCHER, P.:
Lipotroper Pankreasfaktor und Cholesterinstoffwechsel.
Münch. Med. Wschr. 100, 4, 149 (1958).

39. GEMIANO:
Wirkung des Lipocaic auf den Cholesterin- und Chylomikronengehalt des Blutes.
Riforma Med. (Napoli) (1956).

40. GEROE, S., M. Jakob, ZS. ROHNY, J. GACS:
Wirkung von Heparin auf die Lipoproteine des Serums.
Acta Physiol. (Budapest) 9, 29 (1956).

41. GOFMAN, J. W., H. B. JONES, F. LINDGREN, T. P. LYON, H. A. ELLIOT and B. STRISOWER:
Blood Lipids and Human Atherosclerosis.
Circulation (Baltimore) 2, 161 (1950).

42. J. W. GOFMAN, O. DE LALLA, F. GLAZIER, N. K. FREEMAN, F. T. LINDGREN, A. V. NICHOLS, B. STRISOWER, A. R. TAMPLIN:
The Serum Lipoprotein Transport System in Health, Metabolic Disorders, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease.
Plasma (Milano) 2, 413 (1954).

43. GOFMAN, J. W., F. I. LINDGREN, H. ELLIOT:
Ultrazentrifugal Studies of Lipoproteins of Human Serum.
J. Biol. Chem. (Baltimore) 179, 973 (1943).

44. GOODMAN, M., H. SHUMAN and S. GOODMAN:
Idiopathic Lipemia with Secondary Xanthomatosis Hepatosplenomegaly and Lipemia Retinalis.
J. Pediat. (S. Louis) 16, 596 (1940).

45. GORDON, H. and J. F. BROCK:
Studies on the Regulation of the Serum-Cholesterol Level in Man.
S. Afr. Med. J. 32, 397 (1958).

46. GRAHAM, D. M., T. LYON, J. W. GOFMAN, H. JONES, A. YANKLEY, J. SIMONTON and WHITE:
Blood Lipids and Human Atherosclerosis.
II. The Influence of Heparin upon Lipoprotein Metabolism.
Circulation (Baltimore) 4, 666 (1951).

47. GROEN, J., B. K. TJIONG, C. E. KAMMINGA and A. F. WILLEBRANDS:
Voeding 13, 556 (1952).
zitiert nach SCHETTLER.

48. HAENSCH, R.:
Heparin-Therapie und Klinik der idiopathischen hyperlipidaemischen Xanthomatose.
Arch. Klin. Exper. Dermat. 205, 512 (1958).

49. HAHN, P. F.:
Science (Lancaster) 98, 19 (1943).

50. HAIBACH, A.:
Über die cerebrale Arteriosklerose und ihre Behandlung.
Dtsch. Med. Wschr. 80, 43, 1573 (1955).

51. HARRIS-JONES, J. N., E. GRAHAM-JONES, P. G. WELLS:
Xanthomatosis and Essential Hypercholesterolaemia.
Lancet I, 855 (1957).

52. HAVEL, R. I.:
Probleme der Lipide.
3. Inter. Konf. biochem. Brüssel (1956), zitiert nach SCHETTLER.

53. HERBST, F. S. M., W. F. LEVER and N. A. HURLEY:
Idiopathic Hyperlipemia and Primary Hypercholesteremic Xanthomatosis. Studies of the Serum Proteins and Lipoproteins by Boundery Elektrophoresis and Paper Elektrophoresis before and after Administration of Heparin.
J. Investigat. Dermat. (Baltimore) 24, 507 (1955).

54. HIRSCH, S.:
Über den gegenwärtigen Stand der Frage der Arteriosklerose.
Medizinische 43, 1495 (1955).

55. HIRSCHHORN, K., Ch. F. WILKINSON jr.:
The Mode of Inheritance in Essential Familial Hypercholesterolemia.
Amer. J. Med. XXVI, 1, 60 (1959).

56. HLADOVEC, J., Z. ROUBAL and V. MANSFELD:
Antilipemic Activities of Several New Heparinoids.
Experientia XIII, 5, 190 (1957).

57. HOLLISTER, L. E. and S. L. KANTER:
Essential Hyperlipemia Treated with Heparin and with Chlorpromazine.
Gastroenterology (Baltimore) 29, 1069 (1955).

58. HOLT, K. S.:
Idiopathic Hyperlipaemia. Report of a Case Studied with Radioactive Iodinelabeled Fat.
Arch. Dis. Childh. (London) 32, 142 (1957).

59. HOLT, L. E., F. X. AYLWARD and H. G. TIMBRES:
Idiopathic Familial Lipemia.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 64, 279 (1939).

60. JAHNKE, K. und SCHILD:
Untersuchung über die Beeinflussung des Serumfettspiegels bei der essentiellen Hyperlipaemie.
Ärztl. Wschr. (Berlin) 26, 5, 572 (1958).

61. JAHNKE, K. und W. SCHOLTAN:
Ergebnisse klinischer Ultrazentrifugenuntersuchungen.
Dtsch. Med. Wschr. 79, 17, 673 (1954).

62. JOSKE, R.A.:
Essential Hyperlipaemia.
Med. J. Australia I, 826 (1955).

63. KEESER, E. D. und K. F. BENITZ:
Entstehung und Behandlung der Arteriosklerose.
Med. Klin. 15, 499 (1953).

64. KEYS, A. and R. BUZINA:
Vollblutgerinnungszeiten in silikonisierten Röhrchen.
Circulation 14, 479 (1956).

65. KEYS, A., J. T. ANDERSON, O. MICKELSEN, S. F. ADELSON and F. FIDANZA:
Diet and Serum Cholesterol in Man.
Lack-off Effect of Dietary Cholesterol.
J. Nutrit. 59, 39 (1956).

66. KEYS, A., J. T. ANDERSON and F. GRANDE:
"Essential" Fatty Acids Degree of Unsaturation, and Effect of Corn Oil on the Serum-Cholesterol Level in Men.
Lancet I, 66 (1957).

67. KEYS, A., M. I. KAROONEN, F. FIDANZA:
Serum Cholesterol Studies in Finland.
Lancet, 175 (1958).

68. KEYS, A., N. KIMURA, A. KURNKAWA, B. BRONTE-STEWART, N. LARSEN, M. H. KEYS:
Lessons from Serum Cholesterol Studies in Japan, Haway and Los Angeles.
Ann. Int. Med. 48, 1, 83 (1958).

69. KINSELL, L. W., J. PARTRIDGE, L. BOLING, S. MARGON, G. MICHAELS:
J. clin. endocr. Springfield 12, 909 (1952), zit. nach SCHETTLER.
II. Intern. Diabetikerkongress in Cambridge 1955.

70. KLATSKIN, G. and M. GORDON:
Relationship between Relapsing Pancreatitis and Essential Hyperlipemia.
Amer. J. Med. 12, 3 (1952).

71. KLEIN, E., H. HUENER, F. H. FRANKEN:
Elektrophoresediagramm der Lipoproteine des Blutes.
Dtsch. Med. Wschr. 81, 45, 1793 (1956).

72. KLEIN, E.:
Die Elektrophorese der Serumlipoproteine.
Dtsch. Med. Wschr. 81, 45, 1808 (1956).

73. KNUECHEL, F.:
Untersuchungen über die medikamentöse Beeinflußbarkeit der Serumlipoide bei der Arteriosklerose.

Therap. Woche (Karlsruhe) 23/24, 570 (1955).

74. KROETZ, Ch. und F. W. FISCHER:
Die Blutchemie der akuten fortschreitenden Arteriosklerose.
Dtsch. Med. Wschr. 79, 17, 653 (1954).

75. KUECHMEISTER, H., H. GOLDECK, H. HAMMERS:
Therapeutische Stoffwechselstudien bei der Arteriosklerose.
Med. Klin. 51, 35 (1956).

76. KUO, P. T. and C. R. JOYNER jr.:
Fettbeschränkte Diät und Sitosterol bei Coronar- und peripheren Arteriosklerosen.
Circulation 14, 499 (1956).

77. KUO, P. T. and C. R. JOYNER jr. and J. G. REINHOLD:
Effects of Fat Ingestion and Heparin Administration on Serum Lipids of "Normal", Hypercholesterolemic, Hyperlipemic and Atherosclerotic Subjects.
Amer. J. Med. Sci. 232, 613 (1956).

78. LABECKI, T. D., I. B. BRIGHT, W. W. LAKE and C. THOMPSON:
Alpha and Beta-Lipoproteins and Serum Cholesterol Levels Following Administration of Unsatured Fatty Acids.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 97, 260 (1958).

79. LAMBERT, G., J. P. MILLER, R. T. OLSEN, D. V. FROST:
Hypercholesteremia and Atherosclerosis Induced in Rabbits by Purefied High Fat Rations Devoid of Cholesterol.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 97, 544 (1958).

80. LEIPERT, TH., W. PIRINGER und W. PILGERSDORFER:
Laboratoriums-Diagnostik.
Urban und Schwarzenberg, 1953.

81. LEITES, S. M. und T. S. JAKUSCHEWA:
Methode zur Bestimmung der biologischen Aktivität von Lipocain-Präparaten.
Probl. endokr. (Moskva) 3, 85 (1955).

82. LEITES, S. M.:
Lipocain, das 2. Hormon der Bauchspeicheldrüse.
Probl. endokr. (Moskva) 1, 71 (1955).

83. LEMAIRE, A. et J. COTTET:
Le syndrome biochimique de l'athérosclérose animale.
Presse méd. (Paris) 63, 66, 1339 (1955).

84. LEMAIRE, A., J. COTTET et S. LEDERMANN:
Le syndrome biochimique de l'athérosclérose humaine.
Presse méd. (Paris) 64, 49, 1129 (1956).

85. LEONARD. J. C.:
Herededitary Hypercholesterolaemic Xanthomatosis.
Lancet II, 1239 (1956).

86. LEUPOLD, F.:
Untersuchungen der Serumlipoide während medikamentöser Arteriosklerose-Therapie.
Intern. Symposion über Arteriosklerose Basel 1956.

87. LEUPOLD, F. und D. EBERHAGEN:
Die ungesättigten Fettsäuren im menschlichen Blut.
Klin. Wschr. 36, 10, 484 (1958).

88. LEVER, W. F., P. A. I. SMITH and N. A. HURLEY:
Effects of Intravenous Heparin on the Plasma Lipoproteins in Primary Hypercholesteremic Xanthomatosis and Idiopathic Hyperlipemia.
Science 118, 653 (1953)

89. LEVER, W. F., P. A. SMITH and N. A. HURLEY:
Idiopathic Hyperlipemia and Primary Hypercholesteremic Xanthomatosis.

I. Clinical data and analysis of the plasma lipids.
J. Investigat. Dermat. (Baltimore) 22, 33 (1954).

II. Analysis of the plasma proteins and lipids by means of elektrophoresis and fractionation of the plasma proteins; effect of high speed centrifugation and of extraction with ether on the plasma proteins and lipids.
J. Investigat. Dermat. (Baltimore) 22, 53 (1954).

III. Effects of intravenously administered heparin on the plasma proteins and lipids.
J. Investigat. Dermat. (Baltimore) 22, 71 (1954).

90. LEVER, W. F., W. R. WADDELL and N. A. HURLEY:
Idiopathic Hyperlipemia and Primary Hypercholesteremic Xanthomatosis. Effects of Intravenously Administered Fat on the Serum Lipids.
J. Investigat. Dermat. 25, 233 (1955).

91. LEVY, S. W.:
Heparin and Blood Lipids.
Rev. canad. biol. 17, 1 (1958).

92. LINDGREN, ELLIOT and GOFMAN:
J. Physic. Colloid. Chem. (Baltimore) 55, 80 (1954).

93. MALMROS, H., B. SWAHN and E. TRUEDSSON:
Essential Hyperlipaemia.
Acta med. Scand. CXLIX, 2, 91 (1954).

94. MALMROS, H. and G. WIGAND:
Symposion über Arteriosklerose. Basel 1955.

95. MALMROS, H. and G. WIGAND:
The Effect on Serum-Cholesterol of Diets Containing Different Fats.
Lancet II, 1 (1957).

96. MALMROS, H.:
Kolesterinomsaettningen.
Särtryck ur Nordisk Medicin 61, 3 (1959).

97. MARTT, J. M. and W. E. CONNOR:
Idiopathic Hyperlipemia Assoziated with Coronary Atherosclerosis.
Arch. Int. Med. 97, 492 (1956).

98. MATHIVAT, A. et J. COTTET:
Essais cliniques d'un hypocholestérolémiant,
l'acide phényl-éthyl-acétique.
Bull. Mém. Soc. hôp. Paris 30/31, 1030 (1953).

99. MATRAS, A.:
Hyperlipämische Xanthomatose und ihre Behandlung mit Heparin.
Arch. Klin. exper. Dermat. 203, 503 (1956).

100. MOOKERJEA, S. and W. W. HAWKINS:
The Antilipaemic Activity of Laminarin Sulphate.
Canadian J. of Biochemistry and Physiology, 36, 261 (1958).

101. MOSSO, H. E., J. S. KAPLAN:
Assion de la heparina sobre los lipidos sanguineos.
Prensa méd. argent. 808 (1956).

102. NIKKILAE, E. A. u. S. MAJANEN:
Heparinoide im Blut von Atherosklerose-Kranken.
Scand. J. Clin. Laborat. Invest. 3, 204 (1952).

103. OFSTAD, J.:
Familaer Hypercholesterolemisk Xanthomatose og Hypothyréose.
Saertrykk fra Nordisk Medicin 61, 15 (1959).

104. OLLIVER, M. F. and G. S. BOYD:
Effect of Phenylethylacetic Acid and Its Amide on the Circulating
Lipids and Lipoproteins in Man.
Lancet II, 829 (1957).

105. OPITZ, H.:
Hochgradige Lipaemie unklarer Genese bei einem 12-jährigen
Knaben.
Dtsch. Med. W'schr. LXI, 88 (1935).

106. OSBORNE, R. H., D. ADLERSBERG, F. V. DE GEORGE,
C. WANG:
Serum Lipids, Heredity and Environment: A Study of Adult Twins.
Amer. J. Med. XXVI, 1, 54 (1959).

107. PARONETTO, F., C. WANG and D. ADLERSBERG:
Studien. Stärkeelektrophorese bei Normalen und Personen mit es-
sentieller Hyperlipaemie.
Circulation 14, 502 (1956).

108. PERRERA, G. A.:
J. clin. Investigat. 29, 839 (1950), zitiert nach SCHETTLER.

109. PEZOLD, F. A.:
Isolierung des a-Lipoproteins aus Humanseren in der Ultrazentri-
fuge und sein Identitätsnachweis mittels Papierelektrophorese.
Naturwissenschaften 43, 280 (1956).

110. PEZOLD, F. A., O. F. DE LALLA und I. W. GOFMAN:
Experimentelle Untersuchungen über die Zuordnung der papierelektrophoretisch bestimmbaren Lipoproteidgruppen zu den mittels praeparativer Ultrazentrifugierung trennbaren Fraktionen.
Clinica Chimica Acta 2, 43 (1957).

111. PEZOLD, F. A.:
Zur hormonalen Regulierung der Lipid- und Lipoproteidkonzentrationen des Blutes.
Ärztl. Wschr. 21/22, 482 (1958).

112. PEZOLD, F. A.:
Vergleichende Untersuchungen der Lipoproteine in Humanseren und Ultrazentrifugaten mittels der Zonenelektrophorese in Filtrierpapier und Agar-Gel.
Clinica Chimica Acta 3, 1, 40 (1958).

113. PEZOLD, F. A.:
Alterswandlungen im Verhalten der Lipide und Lipoproteide und ihre Beziehungen zur Arteriosklerose.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forschg. 276 (1958).

114. PFLEGER, L. und H. TIRSCHEK:
Xanthomatose bei idiopathischer Hyperlipaemie und Pankreatitis.
Wien. med. Wschr. 68, 21, 435 (1956).

115. PIPER, J. and L. ORRILD:
Essential Familial Hypercholesterolaemia and Xanthomatosis.
Amer. J. Med. XXI, 1, 34 (1956).

116. POULSEN, H. M.:
Familial Lipemia, a New Form of Lipidosis Showing Increase in Neutral Fats Combined with Attacks of Acute Pancreatitis.
Acta med. Scand. 138, 413 (1950).

117. POWERS, B. S. and N. R. DI LUZIO:
Dietary Cholesterol and Adrenal Regulation of Plasma Lipids.
Amer. J. Physiol. 195, 1, 166 (1958).

118. PRAWITZ, H. H.:
Die essentielle familiäre Hyperlipaemie.
Med. Klin. 50, 1217 (1955).

119. RITTER, U.:
Die Steigerung der Cholesterinabgabe in das Duodenum durch Phenyläthylessigsäure.
Ärztl. Wschr. 21/22, 488 (1958).

120. RIVIN, A. U., J. YOSHINO, M. SHICKMAN and O. A. SCHJEIDE:
Serum Cholesterol Measurement-Hazards in Clinical Interpretation.
J. Amer. Med. Ass. 166, 17, 2108 (1958).

121. ROTH, K.:
Lipostabil im Greisenalter.
Therap. Gegenw. Berlin 95, 9 (1956).

122. SACHS, B. A. and E. DANIELSON:
In Vitro Effect of Soybean Phosphatides on Serum Lipoproteins of Normal and Hyperlipemic Subjects.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. (N. Y.) 93, 22 (1956).

123. SARTORIUS, H., H. SARRE, R. KRACKE und CHR. WIELAND:
Über die Hypertoniebehandlung mit Heparin und die Änderung der Blutlipoidfraktionen.
Klin. Wschr. 32, 15/16, 377 (1954).

124. SCANU, A., L. A. LEWIS and M. C. SCHOTZ:
Heparineffect in vivo und in vitro beim Phenoltrübungstest und Beziehungen zum Klärungsmechanismus.
Circulation (Baltimore) 14, 493 (1956).

125. SCHALL:
Analytische Untersuchungen über den Einfluß von Keimdrüsenextrakten auf den Serumcholesterinspiegel.
Münch. Med. Wschr. 1336 (1954).

126. SCHETTLER, G.:
Arteriosklerose und Cholesterinstoffwechsel.
Dtsch. Med. Wschr. 78, 989 (1953).

127. SCHETTLER, G. und F. DIETRICH:
Die Bedeutung von Xanthomen und Xanthelasmen für die Atherosklerose.
Klin. Wschr. 31, 43/44, 1040 (1953).

128. SCHETTLER, G.:
Der gegenwärtige Stand einer kausalen Arteriosklerosetherapie.
Medizinische 36, 1247 (1955).

129. SCHETTLER, G.:
Lipidosen.
Handbuch der Inneren Medizin VII, 609, Monographie (1955).

130. SCHETTLER, G.:
Arteriosklerose.
Klinik der Gegenwart II, 275, Monographie (1956).

131. SCHETTLER, G.:
Behandlungsmöglichkeiten bei Arteriosklerose.
Die Arteriosklerose in der Sicht des Klinikers.
Therap. woche Karlsruhe 7, 5/6, 106 (1956).

132. SCHETTLER, G.:
Erkrankungen durch Änderung des Lipoidstoffwechsels.
Regensb. Jb. ärztl. Fortb. 5, 493 (1957).

133. SCHETTLER, G., M. EGGSTEIN und H. JOBST:
Die essentielle Hyperlipämie.
Dtsch. Med. Wschr. 83, 1, 1 (1958).

134. SCHILLING, F. und A. GAMP:
Essentielle familiäre hypercholesterinämische Xanthomatose.
Beitrag zur Kasuistik und Differentialdiagnose.
Acta hepatol. (Hamburg) 5, 146 (1957).

135. SCHIMERT, G. und K. SCHWARZ:
Über medikamentöse Beeinflussung des Cholesterinstoffwechsels: Ein Beitrag zum Problem der Therapie der Arteriosklerose.
Klin. Wschr. 31, 45/46, 1068 (1953).

136. SCHIMERT, G., K. SCHWARZ und H. LAUTER:
Experimentelle Untersuchungen zur Therapie der Arteriosklerose.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 60, (1954).

137. SCHIRREN, C.:
Hyperlipidämische Xanthomatosen.
Hautarzt 8, 119 (1957).

138. SCHOENHEIMER, R. und W. M. SPERRY:
A Micromethod for the Determination of Free and Combined Cholesterol.
J. Biol. Chem. (Baltimore) 106, 745 (1934).

139. SCHOELL, H. und G. SCHETTLER:
Heparinklärfaktor und Lipoidstoffwechsel.
Dtsch. Med. Wschr. 35, 1405 (1957).

140. SCHRADE, W., G. BECKER und E. BOEHLE:
Das Krankheitsbild der idiopathischen Hyperlipidämie.
Dtsch. Arch. klin. Med. 201, 344 (1954)

141. SCHRADE, W.:
Zur Regulation der Lipide des Blutes.
Dtsch. Med. Wschr. 81, 16, 617 (1956).

142. SCHRADE, W., R. BIEGLER und E. BOEHLE:
Gehalt des Blutes an ungesättigten Fettsäuren.
Klin. Wschr. 36, 7, 314 (1958).

143. SCHRADE, W., R. BIEGLER und E. BOEHLE:
Über Veränderungen des Blutfettsäuregehaltes bei der Arteriosklerose und ihre Bedeutung für die Therapie.
Dtsch. Med. Wschr. 32, 1355 (1958)
Dtsch. Med. Wschr. 33, 1396 (1958).

144. SCHROEDER, H. und H. W. OCHEL:
Zur therapeutischen Beeinflussung der Hypercholesterinämie.
Dtsch. Med. J. 7, 16, 606 (1956)

145. SCHULZE, G.:
Das Lipoidsyndrom und die essentielle Hyperlipämie.
Erg. inn. Med. 10, 52 (1958).

146. SEITZ, W. und N. ZOELLNER:
Heparin und Lipämie.
Medizinische 26, 955 (1955).

147. SHAPIRO und L. FREEDMAN:
Die Wirkung essentieller ungesättigter Fettsäuren und von Methionin auf die Hypercholesterinämie.
Amer. J. Physiol. 181, 441 (1955).

148. SOHAR, E., M. C. ROSENTHAL, D. ADLERSBERG:
Plasmalipide und Blutgerinnung.
Circulation (Baltimore) 14, 479 (1956).

149. STANLEY, M. M. and S. J. THANNHAUSER:
Serum Fat Curves Following Administration of I_{131} Labaled Neutral Fat to Normal Subjects and Those with Idiopathic Hyperlipemia.
Tr. Ass. Amer. Physicians 62, 245 (1949).

150. STOERMER, A.:
Diätetik in der Inneren Medizin.
Klinik der Gegenwart VII, 521, Monographie (1958).

151. THANNHAUSER, S. J.:
Lipidoses. Diseases of the Cellular Lipid Metabolism.
Oxford Press (N. Y.) (1950).

152. THURNHERR, A. und W. NIEDERBERGER:
Neuere Auffassungen über die Aetiologie und Therapie der Atherosklerose unter besonderer Berücksichtigung von Heparin.
Schweiz. med. Wschr. 10, 285 (1954).

153. THURNHERR, A.:
Klinische Erfahrungen in der Therapie der Arteriosklerose.
Therap. woche (Karlsruhe) 7, 5/6, 116 (1956).

154. TOBIAN, L. and N. TUNA:
The Efficacy of Corn Oil in Lowering the Serum Cholesterol of Patients with Coronary Atherosclerosis.
Amer. J. Med. Sc. 235, 2, 133 (1958).

155. VARON, L. R. and S. St. BRODIE:
Essential Hyperlipemia with Abdominal Crisis.
Jewish. Mem. Hosp. 1, 105 (1956).

156. WEIDMAN and H. W. SCHAFFER:
Xanthoma of the Skin and Larynx Associated with Carcinoma of the Stomach and Regressive Xanthoma of the Pons.
Arch. Dermat. Syph. (Chicago) XXXV, 767 (1937).

157. WENGER, R.:
Zur Frage des Fettsäuregehaltes unserer Nahrung und eventueller Zusammenhänge mit der Arteriosklerose entstehung.
Wien. med. Wschr. 108, 27, 567 (1958).

158. WOLFF, R., R. HERBEUVAL, G. CUNY, J.-J. BRIGNON, J. GILGENKRANTZ et P. ULRICH:
Au sujet de l'action de l'huile de soja sur la cholestérolémie.
Presse Méd. (Paris) 66, 76, 1706 (1958).

159. WOLF, V. und E.-J. KIRNBERGER:
Zur kurativen lipotropen Wirksamkeit von Phenyl-äthyl-Essigsäure und Histidin.
Mat. Med. Nordmark X, 5 (1957).

160. ZARAFONETIS, CH. J. D., G. M. MILLER, J. SEIFTER, D. BAECKER, R. M. MYERSON, W. A. STEIGER:
Metabolic Studies in Patients Receiving Lipid Mobilizer Hormone.
Amer. J. Med. Sc. 234, 5, 493 (1957).

161. ZOELLNER, N.:
Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. 581, Monographie (1957).

162. ZOELLNER, N.:
Arteriosklerose, Stoffwechsel und Ernährung.
Münch. Med. Wschr. 100, 10, 365 (1958).

163. ZOELLNER, N.:
Über die Festigkeit von Eiweiß-Lipoid-Verbindungen in normalen Seren.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 63, 631 (1957).

LEBENSLAUF

Als Sohn des Arztes Bonifacius Wierzchula und seiner Ehefrau Berta geb. Nuske wurde ich, Leonhard Wierzchula, am 9. Juli 1926 in Meseritz, Grenzmark Posen-Westpreußen geboren. Nach dreijährigem Grundschulbesuch wurde ich 1936 in das humanistische Gymnasium aufgenommen, dem ich bis zur Ablegung der Reifeprüfung angehörte. Nach Wehrdienst, Kriegsgefangenschaft und Tätigkeit in verschiedenen Berufen nahm ich 1948 mein Medizinstudium an der Humboldt-Universität Berlin, Unter den Linden, auf. 1951 bestand ich an der Freien Universität Berlin mein Physikum. Nach vorübergehendem Studium in München absolvierte ich die letzten vier klinischen Semester an der Freien Universität Berlin und bestand im Juli 1954 mein medizinisches Staatsexamen mit der Note "gut". Seit 1954 bin ich im Städtischen Krankenhaus Moabit angestellt und befinde mich seit November 1955 in internistischer Facharztausbildung.